

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K	A2	(11) International Publication Number: WO 00/24358 (43) International Publication Date: 4 May 2000 (04.05.00)
(21) International Application Number: PCT/AU99/00919 (22) International Filing Date: 22 October 1999 (22.10.99) (30) Priority Data: PP 6638 22 October 1998 (22.10.98) AU (71) Applicant (for all designated States except US): THE UNIVERSITY OF SYDNEY [AU/AU]; Sydney, NSW 2006 (AU). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MATHER, Laurence, Edward [AU/AU]; 61 Blues Point Road, McMohans Point, NSW 2060 (AU). DUKE, Colin, C. [AU/AU]; 19 Titania Street, Randwick, NSW 2031 (AU). (74) Agent: FB RICE & CO.; 139 Rathdowne Street, P.O. Box 668, Carlton, VIC 3053 (AU).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: SYNTHESIS AND USES OF THIOPENTONE ENANTIOMERS		
(57) Abstract The present invention relates to the synthesis of R- and S- thiopentone and to an improved anaesthetic agent including R-thiopentone.		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

Synthesis and uses of thiopentone enantiomers

Field of Invention

5 The present invention relates to the synthesis of R- and S- thiopentone and to an improved anaesthetic agent including R-thiopentone.

Background to the Invention

10 Thiopentone has been the principal injectable anaesthetic agent since the 1930's. Like many barbiturates, thiopentone contains a chiral centre and is synthesised and used clinically as a racemate consisting of equal quantities of the R- and S-enantiomers. These enantiomeric forms result from asymmetry of the alpha-carbon of the 5-(1-methylbutyl) side chain. Use of the racemic thiopentone in clinical medicine has overlooked differences in the pharmacology of the individual enantiomers. Enantioselective pharmacology can occur at any site in the body where a drug interacts with an endogenous chiral centre. Most often, this can be a binding protein in a receptor (thus affecting drug action), metabolising enzymes (thus affecting drug elimination) and/or other macromolecules (thus affecting drug distribution). With current methodology, it is not usually possible to predict from first principles to what extent different drug enantiomers will interact differently with proteins or enzymes: the differences in the kinetics and dynamics must be determined experimentally.

20 As well as being used as an anaesthetic agent, thiopentone has been an important agent for the treatment of severe head injury since the 1980's. It is used to manage the complications of traumatic head injuries and following neurosurgery, and to treat uncontrollable fitting.

25 The use of thiopentone, however, is subject to limitations due to direct effects on the heart muscle and prolonged recovery from anaesthesia or prolonged time to recovery of clinical responsiveness after infusion for cerebral protection.

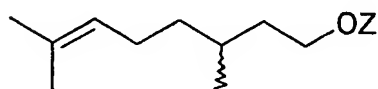
30 The present inventors have found a method for the efficient large-scale synthesis of both S- and R-thiopentone. Further, via pharmacological and pharmacokinetic studies of enantiopure thiopentone, the present inventors have surprisingly found that R-thiopentone has a pharmacological advantage over the traditional clinically used racemic thiopentone. More specifically,

the present inventors have found that R-thiopentone when used as an intravenously injectable anaesthetic agent has faster clearance from the body and is associated with relatively less depressant effects on the brain and heart muscle than either the racemate or S-thiopentone.

Summary of the Invention

In a first aspect, the present invention is directed to a process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

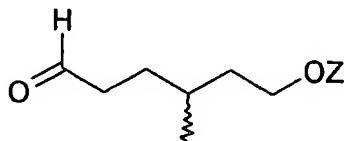
(a) providing an R- or S-citronellol according to the formula (I)



(I)

where Z is H or a protecting group

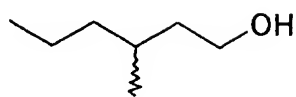
(b) oxidative-cleavage of the double bond of compound (I) to provide the aldehyde (II)



(II)

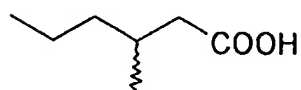
where Z is H or a protecting group

(c) reduction of the aldehyde and where Z is a protecting group, deprotection of the hydroxy group of compound (II) to provide the alcohol (III)

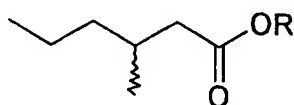


(III)

(d) oxidation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)



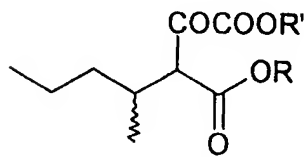
(IV)



(V)

where R=an alkyl group

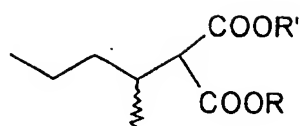
(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)



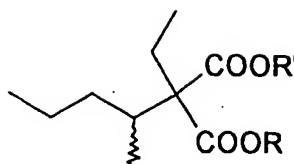
(VI)

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)



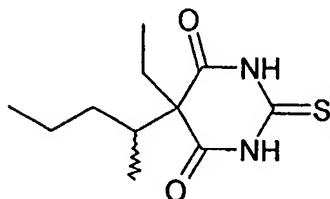
(VII)



(VIII)

where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)



(IX)

The steps for preparing R- or S-thiopentone according to the first aspect of the invention are outlined in Figure 1.

Protected R- or S-citronellol (I) may be formed by converting R- or S-citronellol to the acetate or a similar carboxylic acid ester derivative by reaction with acetic acid or an acetic acid derivative such as acetic anhydride or with an alkylcarboxylic acid or alkylcarboxylic acid derivative in the presence of an acidic or basic reagent. For example, one of the following methods may be used:

(i) reaction of R- or S-citronellol with acetic acid or alkylcarboxylic acid in the presence of strong acid catalyst such as hydrochloric acid, sulfuric acid, *p*-toluenesulfonic acid, boron trifluoride or zinc chloride

(ii) reaction of R- or S-citronellol with acetic anhydride or alkylcarboxylic acid anhydride in the presence of reagents such as pyridine or zinc chloride or

(iii) reaction of R- or S-citronellol with acetyl chloride or alkylcarboxylic acid chloride alone or in the presence of bases such as pyridine, triethylamine, or finely powdered sodium bicarbonate.

Protected R- or S-citronellol (I) may also be prepared by reaction of the R- or S-citronellyl bromide with acetic acid or an alkali metal or alkaline earth metal salt of acetic acid.

Preferably, the oxidative-cleavage step (step b) is carried out using one of the following methods:

- (i) reaction of compound (I) in methanol at -78°C with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide or zinc/acetic acid (ozonolysis);
- (ii) reaction of compound (I) in aqueous *t*-butanol, pyridine or dioxane with sodium periodate and a catalytic amount of potassium permanganate (Lemieux-Rudloff oxidation);
- (iii) reaction of compound (I) in aqueous dioxane or 80% aqueous acetic acid with sodium periodate and a catalytic amount of osmium tetroxide (Lemieux-Johnson oxidation); or
- (iv) reaction of compound (I) in aqueous acetone with sodium periodate and a catalytic amount of ruthenium tetroxide (Pappo-Becker oxidation).

Preferably, the reduction/deprotection step (step c) is carried out using one of the following methods:

- (i) reaction of compound (II) in dioxane with hydrazine hydrate followed by heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating (Wolff-Kishner reduction);
- (ii) reaction of compound (II) in dioxane with *p*-toluenesulfonyl hydrazine to give the tosylhydrazone followed by sodium borohydride reduction and base hydrolysis;
- (iii) reaction of compound (II) in aqueous dioxane with hydrazine dihydrochloride followed by addition of hydrazine hydrate, heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating.

If step (iii) is used for the reduction then it is not necessary to first protect the hydroxy group of the citronellol starting material.

Preferably, the oxidation step (step d) is carried out by treating the alcohol (III) with aqueous potassium permanganate or chromic acid in aqueous sulfuric acid. Preferably, the esterification step (step d) is carried out by treating the acid (IV) with an alcohol such as methanol or ethanol, and

an acid catalyst. The acid catalyst may be selected from the group consisting of sulfuric acid, *p*-toluenesulfonic acid, boron trifluoride and zinc chloride.

Preferably, the condensation reaction step (step e) is carried out by treating the ester (V) with a base such as sodium ethoxide or sodium hydride in ethanol and dialkyl oxalate followed by treatment with aqueous acid. Preferably, diethyl oxalate is used.

Preferably, the decarbonylation step (step f) is carried out by heating compound (VI).

Preferably, the ethylation reaction in step (f) is carried out with a base such as sodium ethoxide or sodium hydride/ethanol, in ethanol, DMF or DMSO followed by the addition of an alkyl halide such as ethyl bromide or ethyl iodide.

Preferably the condensation reaction of compound (VIII) with thiourea in step (g) is carried out in sodium ethoxide or sodium hydride in either ethanol or DMSO with heating.

More preferably, the process of preparing R- and S-thiopentone includes the following steps:

- (a) reacting R- or S-citronellol with acetic anhydride in pyridine to provide compound (I);
- (b) treating compound (I) in methanol with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide (DMS) to provide aldehyde (II).
- (c) treating aldehyde (II) with hydrazine hydrate followed by treatment with potassium hydroxide to provide the alcohol (III);
- (d) treating the alcohol (III) with potassium permanganate to form the acid (IV) followed by treatment of the acid (IV) with ethanol and sulfuric acid to give ester (V);
- (e) treatment of ester (V) with sodium hydride/ethanol in diethyl ether and diethyl oxalate followed by treatment with aqueous acid to give compound (VI);
- (f) heating compound (VI) to provide the malonate (VII). Treatment of the malonate (VII) with sodium hydride in DMF followed by treatment with ethyl iodide to give compound (VIII);
- (g) condensation of compound (VIII) with thiourea in sodium hydride/ethanol to give R- or S-thiopentone (IX).

In a second aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the alcohol (III)

according to the first aspect of the invention is alternatively formed by catalytic asymmetric hydrogenation of the allylic alcohol (X). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R- or S-thiopentone. The allylic alcohol (X) may be formed by:

(i) reaction of 2-pentanone with Wittig reagent prepared from ethyl bromoacetate and triethyl phosphite to give ethyl 3-methylhex-2E-enoate; followed by

(ii) treatment of ethyl-3-methylhex-2E-enoate with a reducing agent such as lithium aluminium hydride to give E-3-methylhex-2-en-1-ol (X).

A preferred embodiment of the invention according to the second aspect of the invention is outlined in Figure 2.

In a third aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the acid (IV) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of the acrylic acid (XI). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R- or S-thiopentone. The acrylic acid (XI) may be formed by:

(i) reaction of 2-pentanone with Wittig reagent prepared from ethyl bromoacetate and triethyl phosphite to give ethyl 3-methylhex-2E-enoate; followed by

(ii) hydrolysis of ethyl 3-methylhex-2E-enoate to give E-3-methylhex-2-enoic acid (XI).

A preferred embodiment of the invention according to the third aspect of the invention is outlined in Figure 3.

In a fourth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the diethylmalonate (VII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of the vinylidene dicarboxylate (XII). The enantioselectivity of the reduction may be modified by full or partial hydrolysis of the alkyl carboxylate group. Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to

the formation of R-thiopentone. The vinylidene dicarboxylate (XII) may be prepared by:

- (i) condensation of 2-pentanone with dialkyl malonate, for example diethyl malonate, using piperidine and acetic acid as a catalyst with the azeotropic removal of water; or
- (ii) bromination of racemic dialkyl 2-(2-pentyl)malonate, for example diethyl 2-(2-pentyl)malonate, to give diethyl 2-bromo-2-(2-pentyl)malonate followed by dehydrobromination with, for example, sodium ethoxide.

A preferred embodiment of the invention according to the fourth aspect of the invention is outlined in Figure 4.

In a fifth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the dialkyl 2-ethyl-2-(2-R-pentyl)malonate (VIII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP to give R- or S-thiopentone. The enantioselectivity of the reduction may be modified by full or partial hydrolysis of the alkyl carboxylated group. Dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII) may be prepared as follows:

- (i) reduction of pent-3-en-2-one with a reagent such as sodium borohydride to give pent-3-en-2-ol followed by reaction with phosphorous tribromide to give 2-bromopent-3-ene; and
- (ii) reaction of 2 bromopent-3-ene with the sodium salt of dialkyl 2-ethyl malonate gives dialkyl 2-ethyl-2-(pent-3-en-2-yl)malonate; followed by
- (iii) rearrangement of the double bond under strong basic conditions such as potassium butoxide/t-butanol to give the more thermodynamically stable product, dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII).

A preferred embodiment of the invention according to the fifth aspect of the invention is outlined in Figure 5.

In a sixth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the dialkyl 2-ethyl-2-(2-R-pentyl)malonate (VIII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of diethyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out with catalytic amounts of a chiral transition

metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R-thiopentone. Dialkyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV) may be prepared as follows:

- (i) epoxidation of 1 pentene to give 1,2-epoxypentane followed by reaction with hydrogen bromide to give 2-bromopentan-1-ol and treatment with acetic anhydride to give 2-bromopentyl acetate; and
- (ii) reaction of 2-bromopentyl acetate with the sodium salt of dialkyl 2-ethylmalonate to give dialkyl 2-ethyl-2-(1-acetoxypentan-2-yl)malonate followed by treatment with a strong organic base such as DBU to give dialkyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV).

A preferred embodiment of the invention according to the sixth aspect of the invention is outlined in Figure 6.

In a seventh aspect, the present invention is directed to an improved intravenous injectable anaesthetic agent including R-thiopentone and/or its alkali metal or alkaline earth metal salt together with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the salt is a sodium salt.

Preferably, the R-thiopentone is obtained according to the first aspect of the invention. The thiopentone is preferably in a concentration range of 1.0 mg/mL to 100 mg/mL. More preferably, the concentration of R-thiopentone is 25 mg/mL.

The pharmaceutically acceptable carrier may be selected from one or more of the group consisting of water and basic solubilizing agent. Preferably, the basic solubilizing agent is sodium hydroxide, sodium bicarbonate and/or sodium carbonate. More preferably, the basic solubilizing agent is sodium carbonate.

In an eighth aspect, the present invention is directed to a method of anaesthetising a patient including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

In a ninth aspect, the present invention is directed to a method of treating a patient with intracranial hypertension, abnormally increased or excessive cerebral blood flow and/or oxidative metabolism including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

Preferably, the R-thiopentone is contained in an anaesthetic agent described in the seventh aspect of the invention.

R-thiopentone is more rapidly eliminated from the body than racemic and S-thiopentone. The present inventors have unexpectedly found that R-

thiopentone has relatively less depressant effects on the brain and heart muscle when compared with racemic- and S-thiopentone. Due to these characteristics, R-thiopentone has been found to be a more suitable anaesthetic agent than racemic or S-thiopentone and is particularly useful when used in the treatment of acute neurological and neurosurgical emergencies including closed head injury, refractory status epilepticus due to its ability to reduce intracranial pressure, cerebral blood flow and oxidative metabolism.

A higher clearance from the body is demonstrated by the relatively lower concentrations of R-thiopentone in plasma over that of S-thiopentone and racemically administered thiopentone.

A relatively more favourable distribution into the central nervous system of R-thiopentone is demonstrated by its higher distribution coefficients (between tissue and plasma) compared to racemic or S-thiopentone.

The lower effect of R-thiopentone on the heart is exhibited by a lower relative concentration of R-thiopentone compared to that for both the S- and racemic-thiopentone in the heart compared to the brain.

By examining the enantioselectivity of thiopentone clearance and distribution into the CNS of rats, the present inventors found that plasma and CNS tissue concentrations for S-thiopentone were approximately 10 -20% higher than those of R-thiopentone, corresponding to a higher clearance of R-thiopentone from the body. Further, it was found that halothane reduced the uptake of R-thiopentone into brain tissue enantioselectively.

Thiopentone is known to cause depression of the force of contractility of the heart (negative inotropy). The effects are due to both local effects on the heart as well as effects on the central nervous system control of the heart and other reflex mechanisms affecting heart performance. By measuring myocardial contractility, the present inventors have surprisingly found that R-thiopentone has less effect on the heart than S-thiopentone.

The present inventors have established that the qualitative nature of electroencepholagram (EEG) changes are the same for RS-thiopentone, R- and S-thiopentone. Surprisingly, the present inventors have found that although qualitatively similar in effects, significant quantitative differences exist between RS-thiopentone and its enantiomers in the heart and CNS tissue. It has been found that the relative distribution into the heart compared to the

brain was twice as high for S-thiopentone than for R-thiopentone. Further, the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic dose) of R-thiopentone was considerably more favourable than either RS-thiopentone or S-thiopentone. This would seem to derive from a relatively greater distribution of R-thiopentone into CNS tissues and relatively less into the heart but wherein much larger doses of R- compared to S-thiopentone can be tolerated.

Studies investigating the effect of racemic thiopentone on the CNS activity using electroencephalogram (EEG) as a continuous measure of drug effect is known to have a biphasic activation-depression concentration effect relationship in both rat and humans. In order to determine whether the biphasic effect of RS-thiopentone on CNS activity resulted from a differential rate uptake of the enantiomers into the CNS, the mass balance of influx and efflux of thiopentone enantiomers from a sheep brain was studied. The present inventors surprisingly found that there was no significant difference in brain influx or efflux between the enantiomers suggesting that the biphasic effect was not due to differences between enantiomers in the rate of blood-brain equilibration. Both thiopentone enantiomers produced biphasic CNS effects consisting of initial EEG activation followed by depression and was found to be essentially the same as that for RS-thiopentone. Quantitative differences were, however, observed with RS-producing a greater EEG depression than the depression produced by R- but less than that produced by S-thiopentone.

Further, by carrying out microdialysis studies, the present inventors have found that although the rate of equilibration of thiopentone between plasma and brain extracellular fluid was slow, the differences in the potency between the thiopentone enantiomers cannot be ascribed to differences in their rates of equilibration across the blood-brain barrier.

In order that the present invention be more clearly understood, preferred forms will be described with reference to the following examples and figures.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 outlines the process for the synthesis of R- and S-thiopentone.

Figure 2 outlines a synthesis of R-3-methylhexanol.

Figure 3 outlines a synthesis of R-3-methylhexanoic acid.

Figure 4 outlines a synthesis of diethyl 2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 5 outlines a synthesis of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 6 outlines an alternate synthesis of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 7 shows the effect on the left ventricular pressure (dP/dt_{max}) versus time for a range of doses of thiopentone. This shows the effects of thiopentone and its enantiomers on myocardial contractility.

Modes for Carrying out the Invention

The following examples illustrate the preparation of S-thiopentone in accordance with the first aspect of the invention and experimental details for studies of thiopentone and its enantiomers to support the second to fourth aspects of the invention.

The starting material S-citronellol is commercially available as are all other materials used in the process according to the present invention.

Preparation of S-thiopentone:

Preparation of S-citronellol acetate

S-Citronellol (5 g, Merck Art. 818378) was mixed with acetic anhydride (10mL) and pyridine (5 mL) and the homogeneous mixture left at room temperature for 18 hours. The reaction products were washed with ice-cold water and extracted with petroleum spirit (bp 60-80°C). The petroleum extract was washed with 1 M HCl in 20% aqueous NaCl, washed 3 times with 20% aqueous NaCl, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (5.9 g) identified as S-citronellol acetate. 1H -NMR spectrum (solvent $CDCl_3$, 300 MHz, δ (ppm)) Abbreviations are: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; b, broad. δ 0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz, 3-Me), 1.1-1.7 (5H, m, H-2, H-3, H-4), 1.60 (3H, s, 7-Me), 1.68 (3H, s, 7-Me), 1.98 (2H, m, H-5), 2.04 (3H, s, MeCO), 4.09 (2H, m, H-1), 5.10 (1H, m, H-6); ^{13}C -NMR spectrum (solvent $CDCl_3$, 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 17.68 (MeCO), 19.44 (7-Me), 21.07 (3-Me), 22.21 (C-5), 25.41 (C-8), 25.74 (C-3), 29.50 (C-2), 35.45 (C-4), 63.06 (C-1), 124.59 (C-6), 131.35 (C-7), 171.24 (CO).

Preparation of S-6-acetoxy-4-methylhexanal

S-Citronellol acetate (5.9 g) was dissolved in methanol (40 mL) and cooled to approximately -78°C using a dry-ice/acetone cooling bath then ozone in a stream oxygen gas from an ozone generator was bubbled through the stirred solution for 1 hour 15 minutes. After a further 1 hour dimethyl sulfide (4.5 mL) was added to the solution which kept at approximately -78°C for another 2 hours then at 0°C with an ice-bath for 2 hours and at room

temperature for 18 hours. The methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 20% aqueous NaCl. The ethyl acetate extract was washed 3 times with 20% aqueous NaCl, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (5 g) identified as S-6-acetoxy-4-methylhexanal. $^1\text{H-NMR}$ spectrum (solvent CDCl_3 , 300 MHz, $\delta(\text{ppm})$) δ 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 4-Me), 1.5-1.7 (5H, m, H-3, H-4, H-5), 2.02 (3H, s, MeCO), 2.42 (2H, m, H-2), 4.09 (2H, m, H-6), 9.76 (1H, s, H-1).

Preparation of S-3-methylhexanol

S-6-Acetoxy-4-methylhexanal (5 g) was mixed with ethylene glycol (16 mL) and hydrazine hydrate (12 mL) and the solution stirred and heated at 110°C for 1 hour, cooled with an ice-bath and potassium hydroxide pellets (5 g) added. The solution was heated to reflux at $150\text{--}200^\circ\text{C}$ and distillate collected with a stillhead temperature of $110\text{--}150^\circ\text{C}$. The distillate was partitioned between water and petroleum spirit (bp $60\text{--}80^\circ\text{C}$). The petroleum extract was washed with 1M HCl, washed 10 times with water, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (2.4 g) identified as S-3-methylhexanol. $^1\text{H-NMR}$ spectrum (solvent CDCl_3 , 300 MHz, δ (ppm)) δ 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz 3-Me), 0.89 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, 1.13 (1H, m, H-3), 1.25-1.45 (4H, m, H-4, H-5), 1.60 (1H, bs, OH), 1.60 (2H, M, H-2), 3.68 (2H, m, H-1); $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum (solvent CDCl_3 , 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 14.36 (C-6), 19.62 (3-Me), 20.07 (C-5), 29.27 (C-3), 39.47 (C-4), 40.00 (C-2), 61.28 (C-1).

Preparation of S-3-methylhexanoic acid

S-3-Methylhexanol (10 g) was mixed with water (100 mL), potassium permanganate (29 g) and acetic acid (1 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Methanol (10 mL) was added and the mixture stirred until there was no purple colour in the solution due to excess potassium permanganate. The black solid was removed by filtration through No. 1 filter paper and the filtrate was extracted with petroleum spirit (bp $60\text{--}80^\circ\text{C}$). The aqueous phase was acidified with sulfuric acid (10 mL, 60%) and extracted twice with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (9.67 g) identified as S-3-methylhexanoic acid. $^1\text{H-NMR}$ spectrum (solvent CDCl_3 , 300 MHz, $\delta(\text{ppm})$) δ 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-6), 0.96 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 3-Me), 1.15-1.40 (4H, m, H-4, H-5), 1.97 (1H, m, H-3),

2.15 (1H, dd, $J = 14.9, 8.0$ Hz, H-2), 2.35 (1H, dd, $J = 14.9, 6.0$ Hz, H-2'), 10.3 (1H, bs, COOH); ^{13}C -NMR spectrum (solvent CDCl_3 , 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 14.16 (C-6), 19.67 (3-Me), 20.03 (C-5), 29.93 (C-3), 38.93 (C-4), 41.66 (C-2), 180.0 (C-1).

5 **Preparation of (-) ethyl 3S-methylhexanoate**

S-3-Methylhexanoic acid (22.87 g) was dissolved in ethanol (180 mL), sulfuric acid (9.6 mL) added and the mixture stirred at room temperature for 36 hours. Petroleum spirit (bp 60 - 80°C) (400 mL) and water (600 mL) was mixed with the reaction mixture. The petroleum spirit soluble fraction was separated, washed with water (200 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (24.9 g) identified as (-) ethyl 3S-methylhexanoate. ^1H -NMR spectrum (solvent CDCl_3 , 300 MHz, δ (ppm)) δ 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-6), 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 3-Me), 1.15-1.40 (4H, m, H-4, H-5), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, Et), 1.97 (1H, m, H-3), 2.10 (1H, dd, $J = 14.4, 8.1$ Hz, H-2), 2.35 (1H, dd, $J = 14.4, 5.9$ Hz, H-2'), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, Et); ^{13}C -NMR spectrum (solvent CDCl_3 , 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 14.16 (Et), 14.27 (C-6), 19.66 (3-Me), 20.01 (C-5), 30.11 (C-3), 39.00 (C-4), 41.93 (C-2), 60.04 (Et), 173.34 (C-1).

20 **Preparation of ethyl 2-ethoxalyl-3S-methylhexanoate**

Sodium hydride (7.2 g, 60% in oil) was mixed with anhydrous diethyl ether (150 mL) and absolute ethanol (10 mL) added under an atmosphere of nitrogen. After reaction of sodium hydride with ethanol was complete, as indicated by cessation of hydrogen bubble formation, (-) ethyl 3S-methylhexanoate (10.39 g) and diethyl oxalate (15 mL) was added. The mixture was stirred under nitrogen for 2 hours and then the apparatus was set up for vacuum distillation. At a pressure of approximately 30 mm of Hg, diethyl ether was removed by distillation at approximately 25°C. The pot temperature was raised from 25°C to 80°C at 20°C/hour. Acetic acid (25 mL) was added with stirring and after 10 minutes, ice-cold water (100 mL) was added and the mixture extracted 3 times with petroleum spirit (bp 60-80°C) (3 x 200 mL). The petroleum spirit soluble fraction was separated, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (10.24 g after subtracting the calculated oil content of 2.88 g) identified as a mixture of diastereoisomers of ethyl 2-ethoxalyl-3S-methylhexanoate. ^1H -NMR spectrum (solvent CDCl_3 , 300MHz, δ (ppm))

δ 0.86 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz, 3-Me), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz, 3-Me), 1.15-1.45 (8H, m, H-4, H-5), 1.25 (6H, t, J = 7.2 Hz, Et), 1.37 (6H, t, J = 7.2 Hz, Et), 2.35 (2H, m, H-3), 3.95 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-2), 3.97 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-2), 4.19 (4H, q, J = 7.2 Hz, Et), 4.32 (4H, q, J = 7.2 Hz, Et).

Preparation of diethyl 2-(2S-pentyl)malonate

Ethyl 2-ethoxalyl-3S-methylhexanoate (55 g) was placed in a vacuum distillation apparatus with a reduced pressure of approximately 25 mm of Hg and the pot temperature was increased to 160°C. With the pot temperature slow rising to 165°C a distillation fraction was collected and identified as (-) ethyl 3S-methylhexanoate. With the pot temperature rising from 165°C to 200°C the main distillation fraction was collected as a colourless liquid (39.7 g) identified as diethyl 2-(2S-pentyl)malonate. ¹H-NMR spectrum (solvent CDCl₃), 300 MHz, δ (ppm) δ 0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-5'), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-1'), 1.15-1.45 (4H, m, H-3', H-4'), 1.27 (6H, t, J = 7.1 Hz, Et), 2.25 (1H, m, H-2'), 3.22 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-2), 4.19 (4H, q, J = 7.1 Hz, Et); ¹³C-NMR spectrum (solvent CDCl₃, 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 14.11 (Et), 14.12 (Et), 14.13 (C-5'), 20.00 (C-1'), 20.04 (C-4'), 33.18 (C-2'), 36.60 (C-3'), 57.89 (C-2), 61.10 (Et), 61.15 (Et), 168.92 (CO), 169.08 (CO).

Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2S-pentyl) malonate

Diethyl 2-(2S-pentyl)malonate (39.7 g) was added slowly to a stirred mixture of N,N-dimethylformamide (100 mL) and sodium hydride (60% in oil, 12 g) under an atmosphere of nitrogen at room temperature. Once hour later, iodoethane (30 mL) was added and after 5 minutes solid formed. The mixture was left standing under nitrogen for 18 hours then stirred while being cooled with an ice-bath. Acetic acid (50 mL) was stirred in then water (250 mL) added and the mixture extracted twice with light petroleum (bp 60-80°C) (2 x 300 mL). The light petroleum extract was washed with water, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (47 g) identified as ethyl 2-ethyl-2-(2S-pentyl)malonate. ¹H-NMR spectrum (solvent CDCl₃), 300 MHz, δ (ppm) δ 0.87 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-5'), 0.90 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-2"), 0.94 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-1'), 1.20 (2H, m, H-4'), 1.27 (6H, t, J = 7.1 Hz, Et), 1.49 (2H, m, H-3'), 1.94 (2H, q, J = 6.8 Hz, H-1"), 2.06 (1H, m, H-2'), 4.19 (4H, q, J = 7.1 Hz, Et); ¹³C-NMR spectrum (solvent CDCl₃), 75.4 MHz, δ (ppm) δ 9.3 (C-2"), 14.16 (2 x Et),

14.20 (C-5'), 15.01 (C-1'), 21.37 (C-4'), 26.89 (C-1''), 35.08 (C-2'), 36.60 (C-3'), 60.2 (2 x Et), 62.52 (C-2), 171.28 (CO), 171.47 (CO).

Preparation of S-thiopentone

To anhydrous ethanol (250 mL), kept at 0°C with an ice-bath and maintained under a nitrogen atmosphere, was added sodium hydride (60% in oil, 22 g). After reaction of sodium hydride with ethanol was complete, as indicated by cessation of hydrogen bubble formation, ethyl 2-ethyl-2-(2S-pentyl)malonate (47.5 g) and thiourea (27 g) was added and the mixture was heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 40 hours. To the cooled reaction mixture was added light petroleum (bp 60-80°C) (200 mL) and water (300 mL). The aqueous phase was separated and washed twice with light petroleum. After the addition of concentrated HCl (75 mL), the aqueous phase (pH 2) was extracted with light petroleum/ethyl acetate (40:60) (500 mL). The light petroleum/ethyl acetate extract was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow powder (32.6 g). The solid was dissolved in dichloromethane, filtered through a bed of silica gel 60H (TLC grade, Merck Art.7736, bed 70 mm diameter x 30 mm) and recrystallised from a mixture of dichloromethane and light petroleum to give a pale yellow crystalline solid (23.7 g) identified as S-thiopentone.

Melting point 152-152.5°C; $[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$ (2.2 g/100 mL, ethanol); ¹H-NMR spectrum (solvent CDCl₃, 300 MHz, δ (ppm)) δ 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-2''), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-5'), 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-1'), 1.18 (2H, m, H-4'), 1.45 (2H, m, H-3'), 2.13 (2H, q, J = 7.4 Hz, H-1''), 2.15 (1H, m, H-2'), 9.60 (2H, bs, NH); ¹³C-NMR spectrum (solvent CDCl₃, 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 9.86 (C-2''), 13.96 (C-1'), 14.37 (C-5'), 20.74 (C-4'), 28.66 (C-1'''), 33.92 (C-2'), 42.98 (C-3'), 61.28 (C-5), 170.32 (CO), 170.68 (CO), 176.22 (CS); Chemical ionisation mass spectrometry (CIMS, methane reagent gas) m/z [M + 41]⁺, 283(7), [M + 29]⁺, 271(19), [M + 1]⁺, 243 (100), 213 (5), 173 (9).

All of the reactions carried out in the syntheses of the S-thiopentone enantiomer involved high yield preparation of intermediate liquid products which were readily isolated and purified by simple distillation. Relatively low volumes of solvents were required in the course of the syntheses and no purification by chromatography was necessary. The final product S-thiopentone was formed in high yield as a crystalline solid with no major by-products. The method is such that that the substance may be prepared on a

large to very large scale from the commercially available chiral starting material.

Studies of thiopentone and its enantiomers:

1) Enantioselectivity of thiopentone distribution into CNS tissue:

(From paper entitled: "Enantioselectivity of thiopentone distribution into central neural tissue of rats- an interaction with halothane")

Background: Thiopentone is a racemate consisting of R-thiopentone and S-thiopentone enantiomers in equimolar amounts; these are known from previous work to possess pharmacologic and pharmacokinetic differences. This study examined the enantioselectivity of thiopentone clearance and distribution into central neural tissue of rats.

Methods: Two groups of rats, initially conscious and restrained, and initially anesthetized with halothane were studied. Sequential steady state targets of 5, 10 and 20 µg/ml *rac*-thiopentone were attained with a computer controlled infusion pump technique. Sequential arterial plasma and steady state samples of brain and spinal cord were assayed enantiospecifically for thiopentone.

Animals: Young adult male Wistar rats (330 to 415g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery, the animals were housed individually. Experimental procedures were performed within 4 to 8 days of surgery, when body weight had returned to within 5% of baseline values.

Preparative Surgery: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous i.v. drug infusion and arterial blood sampling. Rats were anesthetized with pentobarbitone and ketamine: an anesthetic induction dose of pentobarbitone (30 mg/kg in 1 ml 0.9% saline), was given i.p. 5 minutes prior to ketamine (45 mg/kg, i.p. in 1 ml 0.9% saline). Body temperature was maintained by a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. Silastic laboratory tubing, respectively 0.025" ID x 0.047" OD and 0.020" ID x 0.037" OD, was then inserted 2.5 cm into the jugular vein and 2.0 cm into the common carotid artery. Both cannulae were tunnelled under the

skin and exteriorized above the neck, anterior to the shoulder blades. In order to maintain patency each cannula was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (molecular weight 40,000) in 5 ml 1000 i.u./ml sodium heparin. Post-operatively, rats were administered 0.9% saline (10 mL, s.c.) for hydration, amoxycillin trihydrate (85 mg/kg, i.m.) for antimicrobial cover, and buprenorphine (0.15 mg/kg, s.c.) for post-operative analgesia. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, i.m.) was administered the following morning. Progressive bodyweights and fluid intake were recorded.

Restained conscious rats: For one week prior to the experimental procedure the animals were acclimatised to being immobilised for progressively longer periods in acrylic rat restrainers. On the day of the procedure sampling and infusion lines were attached, the rat was placed in the restrainer, and the thiopentone infusion procedure was subsequently commenced.

Halothane anesthetized rats: Rats were placed in an induction chamber and anesthesia was induced with 5% halothane in oxygen at a flow rate of 1 l/min. Once induced, the head of the rat was rapidly placed in an anesthetic mask consisting of a 3 cm length of a 50 ml plastic syringe with an inlet for the gaseous anesthetic mixture and an outlet for the scavenger line. One end was sealed with masking tape, while a piece of latex rubber tubing was secured to the other end to form an airtight seal around the head of the rat.

A flow rate of 0.5 l/min containing 2.5% halothane was used while the rat was secured in the mask; the concentration of halothane was subsequently reduced to 1%. Infusion and sampling lines were then attached, the thiopentone infusion commenced at a target level of 5 µg/mL, with the rat maintained on 1% halothane. The oxygen flow was maintained at 0.5 l/min; halothane was reduced to 0.5% when the infusion was increased to a target level of 10 µg/mL, then ceased when increased to 20 µg/mL.

Drug infusion procedure and blood sampling regimens: Studies were performed between 10.00 and 14.00 hours. Body temperature throughout the procedure was monitored with a rectal probe and maintained as close as possible to 37-38°C by a heating pad. At the commencement of each study, the previously implanted chronic indwelling venous and arterial cannulae were attached to 25 cm infusion and sampling lines made from relevant silastic laboratory tubing. Each animal was infused into the jugular vein

cannula with (racemic) thiopentone (sodium salt, 10 mg/ml in 0.9% saline containing 2 i.u./ml heparin). The infusions were performed with a Harvard Apparatus model 22 pump, controlled by Stanpump software on an IBM PS/2-50 computer, to maintain constant target plasma concentrations of thiopentone of 5, 10, and 20 µg/ml sequentially. Target concentrations of 5 and 10 µg/ml were each maintained for 1 hour, while that of 20 µg/ml was maintained for 2 hours. The total dose delivered by the conclusion of the infusion was 84 mg/kg. The target drug concentration was reached rapidly using a "BET algorithm" and consists of the simultaneous sum of three components: a bolus to load the initial dilution volume to the required target concentration, a constant rate infusion to match the target concentration to clearance and an exponentially decreasing infusion matched to tissue saturation as described by Schwilden *et al.* The algorithm was implemented using previously described body weight normalised pharmacokinetic data for thiopentone in the intended population. The mamillary model parameters for thiopentone in the rat were: $V_c = 0.122 \text{ L.Kg}^{-1}$, $k_{10} = 0.1425 \text{ min}^{-1}$, $k_{12} = 2.084 \text{ min}^{-1}$, $k_{13} = 0.310 \text{ min}^{-1}$, $k_{21} = 0.620 \text{ min}^{-1}$, $k_{31} = 0.048 \text{ min}^{-1}$ as reported by Gustafsson *et al.*

Arterial blood samples, each 0.1 mL, were taken at 0 (pre-drug), then at 2, 5, 10, 20, 40, 60, 62, 65, 70, 80, 100, 120, 122, 125, 130, 140, 160, 180, 210, and 240 minutes after commencing the drug infusion. Each sample was replaced with 3 volumes 0.9% saline given as an initial flush of 0.2 ml 0.9% saline followed by 0.1 ml 10 i.u./ml heparin in 0.9% saline. At the conclusion of the infusion, rats were sacrificed by cervical dislocation; the brain and spinal cord were rapidly removed. Tissue samples of frontal cortex, striatum, hippocampus, brachial intumescence, and sacral intumescence were taken and these, along with 50 µl plasma aliquots, were stored frozen at -20°C, for not longer than 4 weeks, until analysis of thiopentone enantiomer concentrations. Significant thiopentone decomposition does not occur under these conditions.

Plasma binding analysis: Plasma binding of the thiopentone enantiomers was determined by equilibrium dialysis against phosphate buffer (0.067M, pH 7.4) of rat plasma adjusted to pH 7.4 and spiked with rac-thiopentone to concentrations of 20, 40 and 100 µg/ml. Dialysis was performed at 37°C with gentle shaking for 8 hours in Plexiglas cells (2.5 cm

diameter, 2.5 ml volume) separated by cellulose dialysis membrane that had been previously prepared by heating to boiling twice in deionized water.

Thiopentone enantiomer assays: Liquid chromatographic separation of the enantiomers was performed on a chiral stationary phase (AGP 100 mm x 4 mm column, ChromTech, Sweden) with a Waters 600 MS system
5 employing spectrophotometric detection with a Waters 991 Photodiode Array Detector. Concentrations of R- and S-thiopentone were determined by the following modifications of our previously reported procedure (Huang JL, Mather LE, Duke CC: High Performance liquid chromatographic
10 determination of thiopentone enantiomers in sheep plasma. *J Chromatogr* 1995; 673:245-250). The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard in place of the previously described phenylbutazone and the extraction was scaled to small samples. To a 50 µl plasma aliquot in a 1.5 ml Eppendorf tube was added internal standard (50
15 µL, 50 µg/mL) and phosphoric acid (10 µL, 2 M). The sample was briefly mixed, ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) was added, and the sample was vortex mixed (1 min). After centrifugation to separate the layers, the sample was frozen on dry ice (15 min), and the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The
20 residue was reconstituted in sodium phosphate (200 µL, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v); 10 µl was injected onto the column. The mobile phase consisted of phosphate buffer (100 mM, pH: 6.3) in isopropanol (4.5%v/v). Detection was performed at 287 nm. Tissue samples were initially homogenised into 1 ml 100 mM Na₂HPO₄. (to give 50-100 mg/mL) prior to the
25 addition of the internal standard (50 µL, 50 µg/mL) and an initial extraction with hexane (1.0 mL) which was discarded. The sample was subsequently acidified by the addition of H₃PO₄ (50 µL, 2 M) and as described above.

Statistical analysis: Plasma and tissue drug concentrations, areas under the plasma drug curves (AUCs, linear trapezoid calculation) and
30 fractional plasma binding were compared between enantiomers using Student's t-test for paired data. Enantiomeric bias was deemed if the ratio of the relevant parameter for S-thiopentone to that of R-thiopentone was significantly different from unity by Student's one-sample t-test. Multiple comparisons across drug concentrations in different regions were performed
35 by two-factor analysis of variance controlling for factors of site and animal group. Comparisons between mean multiple values was made with post-hoc

Scheffe F-tests. This approach is particularly robust when enantiomers were concurrently measured in samples subject to the same physiological conditions. Comparison of relevant parameters between the halothane anesthetized and restrained groups was performed using Student's t-test. The tests were performed using Statistix® version 4 (Analytical Software, Tallahassee, FL. USA) on a personal computer.

Results: Clear demonstration of enantioselectivity was found in both groups. Concurrent total and unbound plasma concentrations of S-thiopentone were always approximately 10-20% higher than those of R-thiopentone, corresponding to a higher clearance of R-thiopentone. Similarly, concentrations of S-thiopentone in frontal cortex, striatum, and hippocampus and brachial and lumbar spinal cord were always approximately 20% higher than those of R-thiopentone. The distribution coefficients for brachial and lumbar spinal cord were 2-fold greater than those for brain. However, the relative tissue: plasma distribution coefficients were approximately 7-10% greater for R-thiopentone than S-thiopentone in both tissue types.

Comparison of the two groups indicated that plasma concentrations were lower and tissue : plasma distribution coefficients of both enantiomers were approximately 20% lower in the halothane-anesthetized group with a slightly greater effect on R-thiopentone distribution than on S-thiopentone.

Conclusions: The present inventors concluded that the total body clearance of R-thiopentone was significantly greater than that of S-thiopentone, that halothane enantioselectively reduced the relative uptake of R-thiopentone into brain tissue, that tissue composition is important, in determining CNS tissue concentrations of thiopentone during prolonged infusions, and that halothane by way of cardiovascular effects, along with a "solvent" effect, may "trap" thiopentone in the tissues.

2) **Effects of thiopentone and its enantiomers on the heart:** (*Paper entitled: "Pilot study of the effects of thiopentone and its enantiomers on myocardial contractility"*)

Background: Thiopentone is known to cause depression of the force of contractility of the heart (negative inotropy). The effects are due to both local effects on the heart as well as local effects on the central nervous system control of the heart and other reflex mechanisms affecting heart performance. At the time of this study, it was not known whether the effects

of the thiopentone enantiomers and the racemate were equal as enantiomeric differences at the various sites of action could all contribute to the observed effect.

Methods: The effects of RS-thiopentone, R-thiopentone and S-thiopentone on myocardial contractility were determined in an adult female sheep that had previously been prepared with a left ventricular pressure transducer catheter and a catheter for drug injection with its tip in the left main coronary artery. The left ventricular pressure was measured and the maximum value of the first differential of the left ventricular pressure (dp/dt_{max}) was calculated numerically and was used as an index of myocardial contractility. In this way, the local effects of the drugs on the myocardium could be observed without complications due to effects on the brain or other control mechanisms. Doses of (0, 7.5, 15, 30, 45, 60 and 75 milligrams) were scaled from fractions of those that might be injected intravenously doses by the coronary fraction of cardiac output (approximately 8%). The time course and the time integral (AUC) of the effect on dp/dt_{max} were both determined.

Results: It was found that the values of dp/dt_{max} decreased as doses were increased from 0 to 75 milligrams and to 0 again. In every case the effects of R-thiopentone were no greater than either RS-thiopentone or S-thiopentone at the same dose (See Figure 7) and were normally less.

3) Equilibration of thiopentone enantiomers across the blood-brain barrier (*Paper entitled: Microdialysis study of the equilibrium of thiopentone enantiomers across the blood-brain barrier*)

Background: Previous work has found that S-thiopentone is more potent than R-thiopentone. To ascertain whether an enantiomeric difference in the rate of equilibrium across the blood/brain barrier could contribute to this difference, the plasma and brain apparent extra-cellular fluid (aECF) thiopentone concentrations of rats having infusion of RS-thiopentone were measured.

Methods:

Overview: Two groups of animals were studied. In this first group the emphasis was placed upon determining enantioselectivity in the rate of attaining equilibrium across the blood-brain barrier by comparing serial concentrations of thiopentone enantiomers in plasma and brain microdialysate. In the second group the emphasis was placed upon

measuring total and unbound plasma thiopentone enantiomer concentrations as well as muscle and fat concentrations as these are generally believed to be important sites of redistribution of thiopentone related to its duration of action. The studies were approved by the institutional Animal Care and Ethics Committee.

Two groups of rats underwent computer-controlled IV infusion with RS-thiopentone to a total enantiomer plasma concentration of 40 mg/L for 20 min (total dose 54.5 mg/kg). One group had serial sampling for 60 minutes of arterial blood and brain aECF from microdialysis probes placed in either striatum or hippocampus. The other group were sacrificed at 20, 40 and 60 minutes to determine the thiopentone enantiomer concentrations in plasma, plasma dialysate, CNS tissues, muscle and fat. Thiopentone enantiomer concentrations were determined by CSP - HPLC.

Animals and techniques: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery the animals were housed individually. Experimental procedures were performed within 3 to 5 days of surgery, when body weight had returned to within 5% of baseline values.

Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anaesthetized with pentobarbitone (30 mg/kg, ip, in 1 mL 0.9% saline) given 5 minutes prior to ketamine (45 mg/kg, ip, in 1 mL 0.9% saline) and body temperature was maintained with a heating pad monitored with a rectal probe. The jugular vein and carotid artery were exposed through a 1 cm incision just lateral to the midline. Silastic laboratory tubing (respectively, 0.025 in ID x 0.047 in OD, and 0.020 in ID x 0.037 in OD, Dow Corning) was inserted then fixed 2.5 cm into the vein and 2.0 cm into the artery. The cannulae were tunnelled under the skin, externalized above the neck anterior to the scapulae and filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000, Sigma Chemical Co) dissolved in sodium heparin (5 mL 1000 U/mL) to maintain patency. At the completion of surgery the animals were administered amoxycil in (85 mg/kg, im), buprenorphine (0.15 mg/kg, sc) and given 0.9% saline (10 mL, sc) as fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was

administered the following morning. Post-operative body weights and fluid intake were monitored.

Microdialysis study: Microdialysis probes (CMA12 with a 3 mm dialysis membrane) were perfused with Ringer's solution (140 mM NaCl, 4 mM KCl, & 2.5 mM CaCl₂) delivered from a microsyringe (2.5 mL CMA) by a microinjection pump (CMA/100). The microdialysis probe was connected to the microsyringe and to the fraction collector used to collect the microdialysate samples by FEP tubing. The fraction collector (CMA/170) was controlled by a personal computer. Prior to each study the performance of the probe was assessed by examining volume delivery and recovery *in vitro* from a solution of sodium thiopentone (100 µg/mL in Ringer's solution) at a flow rate of 10 µl/min. Probes performing satisfactorily were reused. After the estimation of recovery, the probe was allowed a minimum of 2 h washout time before the commencement of a study.

Animal preparation: Animals, at the commencement of each microdialysis study, were placed in an induction chamber and anesthesia was induced with 5% halothane in oxygen delivered at 1 l/min. Once induced, the flow rate was reduced to 0.5 l/min and the rat was mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). An anesthetic mask, consisting of a 3 cm length of a 50 mL syringe with an inlet for the gaseous anesthetic mixture and an outlet for the scavenger line, was fitted around the rat's head and the nose bar of the stereotaxic frame: latex rubber tubing at each end of the mask ensured an air-tight seal. The halothane concentration was reduced to 2.5% while the mask was fitted, and to 2.0% until implantation of the microdialysis probe was completed. Body temperature was maintained with a heating pad monitored with a rectal probe. A 30 cm infusion line and a 25 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, respectively.

A midline incision was made to expose the skull, and co-ordinates for the corpus striatum (A/P: +0.4 mm, L: 3.0 mm, D/V: -6.6 mm) and hippocampus (A/P: -5.2 mm, L: 5.0 mm, D/V: -6.0 mm) were measured from bregma. A circular region of the skull was removed with a dental drill to the expose the brain surface, and the dura was gently removed using the tip of 23G needle. The dorsal/ventral coordinate was taken from the surface of the brain, the probe was gradually lowered into position, and the halothane was reduced to 1.0%. The probe was allowed to settle for 30 minutes, during

which time the blood brain barrier was considered to have restabilized. The halothane was subsequently turned off until the rat showed signs of arousal prior to the commencement of the thiopentone infusion. Oxygen flow was maintained at 0.5 l/min for the duration of the study procedure.

5 **Drug infusion and sampling regimens:** RS-thiopentone sodium (10 mg/mL, Pentothal, Abbott Australasia Pty. Ltd, in deionized water containing 2 U/mL heparin) was infused into the indwelling jugular vein cannula. The infusion (by Harvard Apparatus 22 Pump controlled by Stanpump software, run on a personal computer) was delivered to provide a constant target
10 thiopentone plasma concentration in of 40 µg/mL for 20 minutes (total dose 54.5 mg/kg). Sampling was performed during and for 40 minutes after the infusion. Microdialysate sampling was commenced immediately after the infusion began at a perfusion rate of 5 µl/min. Blood samples (0.1 mL) were collected into tubes (1.5 mL Eppendorf, containing 5 µL 1000 U/mL sodium
15 heparin) at 0, 1, 2, 5, 10, 20, 21, 22, 25, 30, 40, and 60 minutes: each sample was replaced with 3 volumes of 0.9% saline. Plasma was separated by centrifugation (7000 rpm, 2 minutes), and aliquots (50 µL) were stored frozen (-20°C, for not longer than 4 weeks) until analysis. Microdialysate samples were collected over 5 minute intervals for 60 minutes into sample vials (250
20 µL, polypropylene) containing internal standard (50 µL, 2 µg/mL in Ringer's solution) and assayed for thiopentone enantiomers immediately after completion of the study.

Microdialysis probe calibration: The microdialysate concentration of thiopentone was corrected for recovery using a technique where the loss of
25 drug across the probe was used as an estimate of recover. However, although the recovery of an ideal solute across a probe membrane into the perfusate is equivalent to the loss of the solute across the probe membrane from the perfusate, directional dependence of diffusion may occur with real solutes due to an interaction with the membrane. In this instance recovery will no
30 longer be equivalent to loss. The ratio of recovery to loss *in vitro* for a solution of RS-thiopentone sodium (100 µg/mL in Ringer's solution) at a flow rate of 5 µl/min was found to be 0.64. The loss of thiopentone across the probe was estimated at the conclusion of microdialysis sampling. A 100 µg/mL solution of RS-thiopentone sodium was infused through the probe at a
35 flow rate of 5 µl/min. The probe was allowed to equilibrate with the surrounding tissue for 20 minutes prior to collection of a microdialysate

sample over a 10 minute interval. Microdialysate concentrations were corrected for recovery by equation (i) and referred to as apparent extracellular fluid (aECF) concentrations.

5 aECF concentration = microdialysate concentration / loss*0.64 (i)

The lag time for the microdialysis system was determined separately. A microdialysis probe was perfused from a reservoir of Ringer's solution at a flow rate of 5 µl/min. After 30 seconds the probe was placed in a solution of
10 RS-thiopentone sodium (500 µg/mL in Ringer's solution) for 3 minutes then returned to the reservoir of Ringer's solution. Microdialysate fractions were collected into sampling vials (250 µL, polypropylene, containing 50 µL Ringer's solution) over 30 second intervals for 10 minutes. At the conclusion of each study the brain was removed and placed in a formalin solution (10%
15 in 0.9% saline) for a period of 2-3 days. The brain was subsequently sliced with a scalpel blade, through the coronal plain, to expose the cannula tract then examined with a hand lens. Comparison with photographic plates in the atlas of Paxinos and Watson (1986) was used to determine whether the cannula was correctly placed in the striatum or hippocampus.

20 ***Tissue uptake and plasma binding studies:*** The jugular vein of rats was cannulated as described above; after a recovery period of 2-3 days an infusion of RS-thiopentone sodium was performed as before to maintain a constant plasma concentration of 40 µg/mL for 20 minutes. In successive groups of (anaesthetized) animals, 20, 30, and 60 minutes after the
25 commencement of the infusion blood was withdrawn from the heart by cardiac puncture (10 mL syringe, 21G needle filled with 1000 U/mL sodium heparin). The plasma was separated by centrifugation (3000 rpm, Beckman bench centrifuge). CNS tissue samples were collected from the cortex, striatum, hippocampus, cerebellum, brachial and sacral spinal
30 intumescences; adipose tissue and skeletal muscle were respectively sampled from the epididymal fat pad and gluteus muscle. Plasma and tissue samples were stored frozen at -70°C until the time of analysis.

The concentrations of unbound thiopentone enantiomers were determined in duplicate by equilibrium dialysis of the harvested plasma (adjusted to pH 7.4
35 with 0.5 M NaH₂PO₄ immediately prior to dialysis) against phosphate buffer (0.067 M, pH:7.4) in cells (2.5 mL, Plexiglas, 2.5 cm diameter, 0.5 cm depth)

separated by cellulose membranes (prepared by heating to boiling in deionized water x3). The cells were incubated at 37°C for 8 hours with gentle shaking.

Thiopentone enantiomer assays: The concentrations of R-thiopentone and S-thiopentone in the samples were determined by a liquid chromatographic procedure. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50 µL, in 1.5 mL Eppendorf tubes) were extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50 µL, 50 µg/mL) and H₃PO₄ (10 µL, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes in an Eppendorf Microfuge) and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator (40°C). The residue was reconstituted in Na₂HPO₄ (200 µL, 10 mM containing 30% v/v isopropanol; an aliquot (10 µL) was injected onto the column. Tissue samples were homogenized (50-100 mg/mL) into Na₂HPO₄ (0.2 M). An aliquot (200 µL) was taken, internal standard (100 µL, 50 µg/mL) was added, and the sample extracted with hexane (1.0 mL) by shaking vigorously (1 minute). After centrifugation (2 min, 7000 rpm) the organic layer was decanted and discarded, the sample was resuspended by sonication and vortexing, acidified by the addition of H₃PO₄ (20 µL, 2 M), and extracted with ethyl acetate in hexane (5% v/v) as before. Microdialysate samples were injected (60 µL) without prior extraction. The mobile phase consisted of phosphate buffer (100 mM, pH: 6.3) in isopropanol (4.5% v/v).

Data analysis: The area under the respective curves (AUCs) for RS-thiopentone concentrations in plasma and aECF were compared between the two sites of microdialysis by Student's *t*-test. Within each group, pairwise comparisons of AUCs of R- and S-thiopentone concentrations were performed by Student's *t*-test for paired data; enantiomeric bias was tested for by comparing the ratio of the AUCs for S- to R-thiopentone to unity with Student's one sample *t*-test. In tissue uptake studies the CNS tissue concentrations of thiopentone enantiomers, as well as the S- to R-enantiomeric ratios for both and the tissue:plasma distribution coefficients, were compared across region and time by two factor analysis of variance. Peripheral tissue samples were compared by one factor analysis of variance. Pairwise comparisons were performed by the method of Least Significant

Differences (LSD). Distribution coefficients for peripheral tissues and plasma binding (30 and 60 minute intervals) were compared by Student's *t*-test.

Pairwise comparisons of data for thiopentone enantiomers in tissue uptake and plasma binding studies were performed with Student's *t*-test for paired data. Again, enantiomeric bias was tested for by comparing the ratios of data for S- to R-thiopentone to unity with Student's one sample *t*-test.

Results: In the animals undergoing microdialysis, target plasma thiopentone concentrations were maintained during the infusion, then decayed biphasically. aECF concentrations increased slowly to maxima at 25 to 30 min from approximately 3% of the corresponding plasma concentration at 1 min, to 9% at the cessation of infusion to 12% at 60 min. The concurrent plasma unbound fraction of R-thiopentone was slightly but significantly greater than that of S-thiopentone. Enantioselectivity in the rate of plasma-aECF equilibration was not found. In the animals undergoing tissue distribution analysis, CNS tissues were highest at 20min, muscle concentrations at 30 min and fat concentrations at 60 min. Distribution coefficients into all tissues sampled favour R-thiopentone with a calculated from total or unbound plasma concentrations.

Conclusions: The inventors surprisingly found that the rate of equilibration of thiopentone between plasma and brain extra cellular fluid was remarkably slow. There was no evidence to support differences in potency between the thiopentone enantiomers being due to differences in their rates of equilibration across the blood-brain barrier.

4) Effects of thiopentone and its enantiomers on CNS tissue: (*Paper entitled: "Electroencephalographic effects of thiopentone and its enantiomers in the rat"*)

Background: Previous electrophysiological studies with some chiral barbituates have shown that one enantiomer can be excitant while the other is depressant. Other behavioural studies with some chiral barbituates have shown there to be quantitative differences in potency between enantiomers. Thiopentone is known to have both differences in potency between enantiomers as well as biphasic effects on the electroencephalogram. At the time of this study, it was unknown whether this was due to differential electrophysiological effects between its enantiomers.

Methods: A study was performed in rats with RS-thiopentone, R-thiopentone and S-thiopentone to determine the nature and time course of the

electroencephalographic effects. Two paradigms of computer-controlled infusions of the drugs were performed in groups of animals previously prepared with EEG electrodes and/or blood sampling cannulae. The first used sequentially increasing stepwise increments for 10 minutes each followed by washout. The second used a brief (4 minute) infusion followed by washout. Plasma thiopentone enantiomer concentrations were determined by CSP-HPLC.

Animals and their preparation: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23 °C, and allowed free access to food and water. After surgery rats were housed individually, and post-operative body weights and fluid intake were monitored.

EEG recordings: EEG recordings were taken from a single pair of electrodes positioned contralaterally across the frontal and occipital lobes. The signal was collected with a Biopac EEG100 amplifier module (gain 5000, 1-30 Hz band pass filter) connected to a MP100 analogue to digital converter, and acquired by a Pentium 120 computer using Acqknowledge III software (Biopac Systems, Inc). Recording electrodes were made from 0.08 x 3/32 stainless steel screws soldered to 1.5 cm lengths of IDC computer cable and connected to the EEG100 amplifier module by a recording cable (2 m length, 7 core shielded electrical cable). The EEG electrodes were previously implanted under halothane in oxygen anaesthesia induced with the animals mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). A midline incision was made to expose the skull, and 4 holes were made with a 2 mm dental drill, approximately 2-3 mm on each side of bregma and lambda. A fifth screw was inserted to act as an anchor, 34 mm lateral to the midline, midway between bregma and lambda. Heat shrink tubing, approximately 4-5 mm in height, was placed around the perimeter of the screws and filled with acrylic dental cement. The electrode ends were subsequently soldered to an 8-pin IC socket (Newark Electronics), the exposed electrical wire and IC socket were then embedded in acrylic dental cement. The wound was closed by sutures placed on either side of the electrode block. During surgery, body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. Rats received amoxycillin (85 mg/kg, im) and buprenorphine (0.2 mg/kg, sc) post-operatively, and a subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was

administered the following morning. Body weight was allowed to return to baseline before vascular cannulation was performed.

Vascular cannulation: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous
5 infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anesthetized by pentobarbitone (30 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline) followed 5 minutes later by ketamine (45 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline). Body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the
10 jugular vein and carotid artery were exposed. The jugular vein was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.025 in ID x 0.047 in OD) inserted 2.5 cm; the carotid artery was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.020 in ID x 0.037 in OD) inserted 2.0 cm. The cannulae were tunnelled under the skin and exteriorized above the neck
15 anterior to the scapulae. Each line was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000; Sigma Chemical Co) in sodium heparin (5 mL, 1000 U/mL) to maintain line patency. At the completion of surgery rats were administered amoxycillin (85 mg/kg, im), buprenorphine (0.15 mg/kg, se), and given 0.9% saline (10 mL, sc) for fluid replacement. A subsequent
20 dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was administered the following morning. Experimental procedures were performed 2 days later.

Drugs: RS-thiopentone sodium (Pentothal, Abbott Australasia Pty Ltd) was dissolved in deionized water to a final concentration of 10.0 mg/mL (= 9.2 mg/mL as thiopentone); R- and S- thiopentone were each dissolved in a
25 minimum volume of 0.1M NaOH, then diluted to a final concentration of 10.0 mg/mL containing 0.06% Na₂CO₃ (w/v). All solutions contained 2 U/mL heparin.

Experimental: On the day of the study rats were placed in the recording chamber and allowed to acclimatize for 1 hour. After a 75 cm
30 infusion line and a 45 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, and the recording cable was attached, rats were allowed a further 30 minutes to settle before commencing the study. An infusion of RS-thiopentone, R-thiopentone, or S-thiopentone was delivered by a Harvard Apparatus 22 Pump controlled by Stanpump software
35 run on a personal computer. A rectal probe to monitor body temperature was

inserted as soon as possible, and body temperature was maintained with a heating lamp.

Study 1: After a baseline recording for 20 minutes, sequential stepwise target-controlled infusions were used to produce target plasma concentrations of 10, 20, and 40 mg/L for 10 minutes then 60 mg/L for 5 minutes (total dose: 72 mg/kg) for RS-thiopentone and R-thiopentone; due to the greater potency, animals treated with S-thiopentone were maintained at 40 mg/L for 15 minutes instead of being increased to 60 mg/L (total dose: 57 mg/kg).

Study 2: After a baseline recording for 20 minutes, a step target plasma concentration of 60 mg/L was maintained over a 4 minute interval (total dose: 42 mg/kg). Arterial blood (0.1 mL) was sampled at the conclusion of the infusion, then 1, 2, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180, and 210 minutes later. Each sample was replaced with 3 volumes 0.9% saline (initial flush 0.2 mL 0.9% saline, followed by 0.1 mL 10 U/mL heparin in 0.9% saline, to ensure the dead volume of the sampling line was filled with heparinized saline between sampling intervals).

EEG signal analysis: The product of the rectified signal amplitude (μV) and the rate of signal crossing through 0 μV (Hz) derived from the filtered EEG signal was used as a surrogate measure of CNS activity. This is effectively a null variable derived from the inverse relationship existing between the dominant frequency and amplitude within a given EEG sample. A data acquisition integral function was used to determine the area under the curve (AUC) of the product of amplitude and frequency for 10 second epochs over the duration of the recording; from this value the $\mu\text{V}\cdot\text{Hz}$ per second for each epoch was determined. Individual maximum and minimum values of $\mu\text{V}\cdot\text{Hz}$ per second as well as the times at which these values occurred were determined. Maximum and minimum values were expressed as a percentage of the mean value of $\mu\text{V}\cdot\text{Hz}$ per second for the 20 minute baseline period before drug infusion.

Thiopentone enantiomer assays: The plasma concentrations of R- and S-thiopentone were determined by HPLC-CSP. A chiral-AGP column (Chrom Tech, Sweden) was used with a Waters 600 MS system and spectrophotometric detection at 287 nm with a Waters 991 Photodiode Array Detector. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50 μL) in Eppendorf tubes (1.5 mL) were

extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50 μ L, 50 mg/L) and H_2PO_4 (10 μ L, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes) in an Eppendorf Microfuge, and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in Na_2HPO_4 (200 μ L, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v); 10 μ L was injected onto the column.

Data analysis: The areas under the relevant plasma drug concentration-time curves (AUCs) for each of thiopentone enantiomers were determined by the linear trapezoid method. Student's *t*-test for paired data was used for comparisons between the AUCs for R- and S-thiopentone in animals infused with RS-thiopentone. Enantiomeric bias was tested for by comparing the ratio of the AUCs to unity with Student's one sample *t*-test. Student's *t*-test was used for between group comparisons of the AUCs for R- and S-thiopentone in rats infused with the separate enantiomers of thiopentone.

Results: Each of the drugs tested caused biphasic changes to the EEG: an initial activation was followed by deactivation. However, clear evidence for quantitative enantioselectivity was found in that the maximum value of depression was substantially less for R-thiopentone than for either S-thiopentone or RS-thiopentone; moreover, S-thiopentone caused a greater incidence of fatality than did R-thiopentone or RS-thiopentone for the same doses. Plasma concentrations of R-thiopentone were approximately 10% less than those for S-thiopentone for the same doses.

Conclusions: Although both enantiomers exhibited qualitatively similar effects on the EEG, the quantitative effects of R-thiopentone were less and recovery from maximal effects was faster than with either S-thiopentone or RS-thiopentone.

5) **Effects of thiopentone and its enantiomers on CNS tissue and the brain:** (*Paper entitled: "Electro-encephalographic effects of thiopentone enantiomers in the rat: Correlation with drug tissue distribution"*)

Background: Previous qualitative electrophysical studies with several chiral barbiturate enantiomers have shown that one enantiomer can be excitant while the other is depressant. Other studies have shown there to be quantitative differences in potency between barbiturate enantiomers

including thiopentone for the same pharmacological end point. The relationships between the various pharmacological indices and distribution of the enantiomers into vital tissue is in need of clarification.

Methods: Rats were infused with RS-thiopentone, R-thiopentone or S-thiopentone at a constant rate of 4 mg/kg/min until fatal. EEG signal and arterial plasma thiopentone concentrations were sampled constantly to determine the relationships between them. At the end of the infusion, the animals were dissected to determine whether there was enantioselectivity in thiopentone uptake into tissues.

Animals and their preparation: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were obtained from the Gore Hill Animal Research Facility. The animals were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery rats were housed individually, and post-operative body weights and fluid intake were monitored.

EEG recordings: EEG recordings were taken from a single pair of electrodes positioned contralaterally across the frontal and occipital lobes. The signal was collected with a Biopac EEG100 amplifier module connected to a MP100 analogue to digital converter, and acquired by a Pentium 120 computer using Acqknowledge III software (Biopac Systems, Inc). Recording electrodes were made from 0.08 x 3/32 stainless steel screws soldered to 1.5 cm lengths of IDC computer cable and connected to the EEG100 amplifier module by a recording cable (2 m length, 7 core shielded electrical cable). The EEG electrodes were previously implanted under halothane in oxygen anaesthesia induced with the animals mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). A midline incision was made to expose the skull, and 4 holes were made with a 2 mm dental drill, approximately 2-3 mm on each side of bregma and lambda. A fifth screw was inserted to act as an anchor, 34 mm lateral to the midline, midway between bregma and lambda. Heat shrink tubing, approximately 4-5 mm in height, was placed around the perimeter of the screws and filled with acrylic dental cement. The electrode ends were subsequently soldered to an 8-pin IC socket (Newark Electronics), the exposed electrical wire and IC socket were then embedded in acrylic dental cement. The wound was closed by sutures placed on either side of the electrode block. During surgery, body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. Rats received amoxycillin

(85 mg/kg, im) and buprenorphine (0.2 mg/kg, sc) post-operatively, and a subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was administered the following morning. Body weight was allowed to return to baseline before vascular cannulation was performed.

5 **Vascular cannulation:** Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anesthetized by pentobarbitone (30 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline) followed 5 minutes later by ketamine (45 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline). Body
10 temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. The jugular vein was cannulated with Silastic; laboratory tubing (Dow Corning, 0.025 in ID x 0.047 in OD) inserted 2.5 cm; the carotid artery was cannulated with Silastic
15 laboratory tubing (Dow Corning, 0.020 in ID x 0.037 in OD) inserted 2.0 cm. The cannulae were tunnelled under the skin and exteriorized above the neck anterior to the scapulae. Each line was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000; Sigma Chemical Co) in sodium heparin (5 mL, 1000 U/mL) to maintain line patency. At the completion of surgery rats
20 were administered amoxycillin (85 mg/kg, im), buprenorphine (0.15 mg/kg, sc), and given 0.9% saline (10 mL, sc) for fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was administered the following morning. Experimental procedures were performed 2 days later.

25 **Drugs:** RS-thiopentone sodium (Pentothal, Abbott Australasia Pty Ltd) was dissolved in deionized water to a final concentration of 9.2 mg/mL; R- and S- thiopentone (Huang *et al.*, 1996) were each dissolved in a minimum volume of 0.1M NaOH, then diluted to a final concentration of 10.0 mg/mL containing 0.06% Na₂CO₃ (w/v). All solutions contained 2 U/mL heparin.

30 **Experimental:** On the day of the study rats were placed in the recording chamber and allowed to acclimatise for 1 hour. After a 75 cm infusion line and a 45 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, and the recording cable was attached, rats were allowed a further 30 minutes to settle before commencing the study. An infusion of RS-thiopentone, R-thiopentone, or S-thiopentone was
35 delivered at 4 mg/min until fatal. A rectal probe to monitor body temperature

was inserted as soon as possible, and body temperature was maintained with a heating lamp.

EEG data analysis: The product of the rectified amplitude (μV) and frequency (Hz) derived from the 1-30 Hz band-pass filtered EEG signal was used as a surrogate measure of CNS activity. This is effectively a null variable derived from the inverse relationship existing between the dominant frequency and amplitude within a given EEG sample. A data acquisition integral function was used to determine the area under the curve (AUC) of the product of amplitude and frequency for 10 second epochs over the duration of the recording; from this value the $\mu\text{V}\cdot\text{Hz}$ per second for each epoch was determined. Individual maximum and minimum values of $\mu\text{V}\cdot\text{Hz}$ per second as well as the times at which these values occurred were determined. Maximum and minimum values were expressed as a percentage of the mean value of $\mu\text{V}\cdot\text{Hz}$ per second for the 20 minute baseline period.

Thiopentone enantiomer assays: The plasma concentrations of R- and S-thiopentone were determined by HPLC-CSP. A chiral-AGP column (Chrom Tech, Sweden) was used with a Waters 600 MS system and spectrophotometric detection at 287 nm with a Waters 991 Photodiode Array Detector. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50 μL) in Eppendorf tubes (1.5 mL) were extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50 μL , 50 mg/L) and H_3PO_4 (10 μL , 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes) in an Eppendorf Microfuge, and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in Na_2HPO_4 (200 μL , 10 mM) containing isopropanol (30% v/v); 10 μL was injected onto the column.

Data analysis: One way ANOVA was used to compare between groups having infusions of R-, S- or RS-thiopentone. Student's two sample t-test was used for between group comparisons of the parameters of the EEG effects for R- and S-thiopentone in rats infused with the separate enantiomers of thiopentone. Student's t-test for paired data was used to compare between enantiomers when RS-thiopentone was infused.

Results: Anaesthetic and fatal doses (mg/kg) as well as plasma drug concentrations ($\mu\text{g/mL}$) decreased in parallel in the order:

R-thiopentone > RS-thiopentone > S-thiopentone.

Initial activation of the EEG was similar for all infusions but the respective plasma drug concentrations for the same extent of deactivation was parallel to the anaesthetic doses. Tissue:plasma distribution coefficients after infusion of RS-thiopentone were higher for R- than for S-thiopentone in brain and visceral regions but not in fat or muscle. After administering the separate enantiomers, it became clear that the relative distribution into the heart compared to the brain was twice as high for S-thiopentone than for R-thiopentone.

Conclusion: The present inventors have surprisingly found that although qualitatively similar in effects, significant quantitative differences exist between RS-thiopentone and its enantiomers. The therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic dose) of R-thiopentone was considerably more favourable than either RS-thiopentone or S-thiopentone. This would seem to derive from a relatively greater distribution into CNS tissues and relatively less into the heart.

Summary

The inventors have conducted studies that point to an enantioselective advantage of R-thiopentone over S-thiopentone and RS-thiopentone on the following grounds:

(a) the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic doses) clearly favours R-thiopentone over RS- and S-thiopentone. This was known from prior art and was confirmed by the present inventors.

(b) pharmacokinetic studies indicate a relatively higher clearance of R- than S-thiopentone. This difference, although small, is favourable towards faster termination of effects of R-thiopentone than either RS- or S-thiopentone. A higher clearance of R- than of S-thiopentone after administration of RS-thiopentone in humans and sheep was known from prior art. It was not previously known also to occur in the rat.

(c) the negative inotropic effect (of the sheep heart after coronary arterial injection *in vivo*) is greater for S-thiopentone than for RS- or R-thiopentone; that for R-thiopentone is generally less than that from RS-thiopentone.

(d) higher relative distribution coefficients into CNS of R- than of S-thiopentone indicate a larger fraction of the dose partitions into desired tissues. In contrast, lower heart:brain distribution ratio for R-thiopentone suggests that this is a significant reason for its greater tolerability than either RS- or S-thiopentone.

The evidence is as follows:

(i) *Enantioselectivity of CNS distribution coefficients:* Sequential increasing steady state plasma concentration targets of RS-thiopentone were attained in rats and serial arterial plasma and terminal steady state brain and spinal cord samples were assayed enantiospecifically for thiopentone. Concurrent total and unbound plasma concentrations of S-thiopentone were ~5-20% higher than those of R-thiopentone and, although concentrations of S-thiopentone in frontal cortex, striatum, hippocampus and brachial and lumbar spinal cord were ~20% higher than those of R-thiopentone, the respective tissue:plasma distribution coefficients were ~10% greater for R-thiopentone.

(ii) *Kinetics in plasma and brain after RS-thiopentone.* A study of the time courses of plasma and brain microdialysate (essentially ECF) during and after administration of RS-thiopentone found that plasma and ECF concentrations of R-thiopentone decreased more rapidly than those of S-thiopentone after infusion. The unbound plasma fraction was slightly higher for S-thiopentone.

(iii) *Enantioselectivity of the EEG effect.* Two studies, performed with ascending and descending thiopentone plasma concentrations of RS-, R- and S-thiopentone found qualitatively similar EEG patterns with RS-, R- and S-thiopentone but there were quantitative differences in the extent and duration of EEG deactivation. The relative extent of EEG deactivation increased in the order S-> RS-> R-thiopentone. The rate of EEG recovery was the fastest from R-thiopentone. The washout of R-thiopentone plasma concentrations was faster than that of S-thiopentone.

(iv) *Systemic kinetics, EEG effects and therapeutic index of infused rac-, R- and S-thiopentone.* Constant rate infusions of RS-, R- and S-thiopentone were used to determine the doses producing EEG changes, anaesthesia, and death. Although S-thiopentone was more potent than RS-thiopentone or R-thiopentone, the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic doses) of R-thiopentone was significantly greater than for RS-

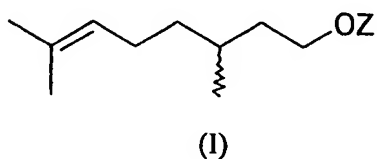
thiopentone or S-thiopentone. Higher relative distribution coefficients of R-thiopentone pertained for every tissue except heart where S-thiopentone was higher. Heart:brain concentration ratios increased in the order R- < RS- < S-thiopentone. Both the EEG pattern and relatively favourable heart:brain
5 distribution of R-thiopentone was consistent with its greatest tolerability.

It will be appreciated by persons skilled in the art that numerous variations and/or modifications may be made to the invention as shown in the specific embodiments without departing from the spirit or scope of the invention as broadly described. The present embodiments are, therefore, to
10 be considered in all respects as illustrative and not restrictive.

CLAIMS:

1. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

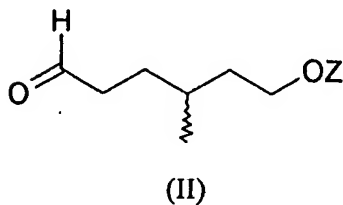
- 5 (a) providing a R- or S-citronellol according to the formula (I)



10 where Z is H or a protecting group

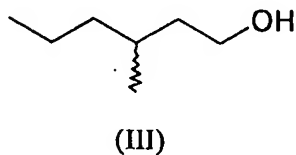
- (b) oxidative-cleavage of the double bond of compound (I) to provide the aldehyde (II)

15



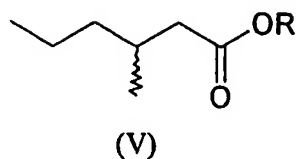
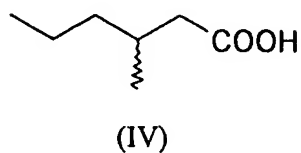
where Z is H or a protecting group

- 20 (c) reduction of the aldehyde and where Z is a protecting group, deprotection of the hydroxy group of compound (II) to provide the alcohol (III)



(d) oxidation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

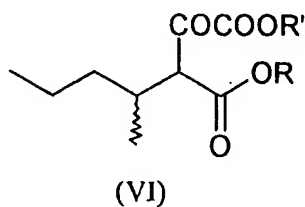
5



where R=an alkyl group

10

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

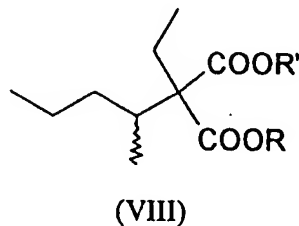
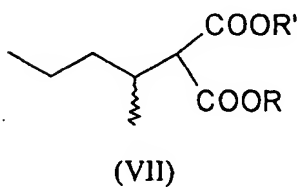


15

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

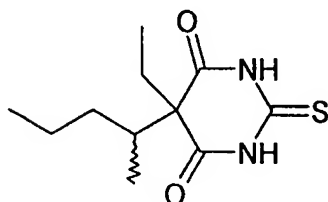
20



where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

5



(IX)

2. A process according to claim 1 wherein compound (IX) formed in step (g) is the R- enantiomer.

10

3. A process according to claim 1 wherein compound (IX) formed in step (g) is the S- enantiomer.

4. A process according to any one of the preceding claims wherein the protected R- or S-citronellol according to the formula (I) is formed by converting R- or S- citronellol to a carboxylic acid derivative thereof by reaction with a compound selected from the group consisting of alkylcarboxylic acids, derivatives thereof, and anhydrides of alkyl carboxylic acids.

15

20

5. A process according to any one of the preceding claims wherein oxidative-cleavage step (b) is carried out by reacting compound (I) in a method selected from the group consisting of ozonolysis, a Lemieux-Rudloff oxidation, a Lemieux-Johnson oxidation and a Pappo-Becker oxidation.

25

6. A process according to any one of the preceding claims wherein reduction/deprotection step (c) is carried out by a method selected from the group consisting of a (i) a Wolff-Kishner reduction of compound (II), (ii) reaction of compound (II) in dioxane with p-toluenesulfonyl hydrazine to

30

give the tosylhydrazone followed by sodium borohydride reduction and base hydrolysis, (iii) reaction of compound (II) in aqueous dioxane with hydrazine dihydrochloride followed by addition of hydrazine hydrate, heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating.

5

7. A process according to claim 6 wherein the reduction/deprotection step is method (iii) and Z=H.

10

8. A process according to any one of the preceding claims wherein the oxidation in step (d) is carried out by treating the alcohol (III) with aqueous potassium permanganate or chromic acid in aqueous sulfuric acid.

15

9. A process according to any one of claim 1 to 7 wherein the esterification in step (d) is carried out by treating the acid (IV) with an alcohol and an acid catalyst.

20

10. A process according to any one of the preceding claims wherein the condensation reaction in step (e) is carried out by treating ester (V) with a base followed by treatment with aqueous acid.

11. A process according to any one of the preceding claims wherein the decarbonylation in step (f) is carried out by heating compound (VI).

25

12. A process according to any one of the preceding claims wherein the ethylation in step (f) is carried out with a base followed by the addition of an alkyl halide.

30

13. A process according to any one of the preceding claims wherein the condensation reaction of compound (VIII) with thiourea in step (g) is carried out in the presence of an alkali metal ethoxide or hydride in a suitable solvent with heating.

35

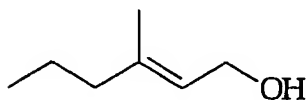
14. A process of preparing an enantiomer of thiopentone including the following steps:

(a) reacting R- or S-citronellol with acetic anhydride in pyridine to provide compound (I);

- (b) treating compound (I) in methanol with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide (DMS) to provide aldehyde (II).
- (c) treating aldehyde (II) with hydrazine hydrate followed by treatment with potassium hydroxide to provide the alcohol (III);
- 5 (d) treating the alcohol (III) with potassium permanganate to form the acid (IV) followed by treatment of the acid (IV) with ethanol and sulfuric acid to give ester (V);
- (e) treatment of ester (V) with sodium hydride/ethanol in diethyl ether and diethyl oxalate followed by treatment with aqueous acid to give compound
- 10 (VI);
- (f) heating compound (VI) to provide the malonate (VII). Treatment of the malonate (VII) with sodium hydride in DMF followed by treatment with ethyl iodide to give compound (VIII);
- (g) condensation of compound (VIII) with thiourea in sodium
- 15 hydride/ethanol to give R- or S-thiopentone (IX).

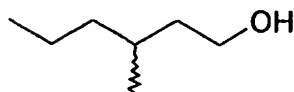
15. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

- 20 (c) carrying out a catalytic asymmetric hydrogenation of compound (X) to provide the alcohol (III)



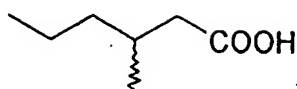
(X)

25

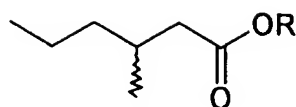


(III)

- (d) oxidation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)



(IV)

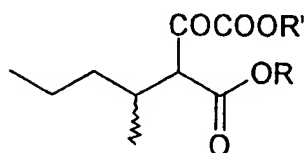


(V)

5 where R=an alkyl group

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

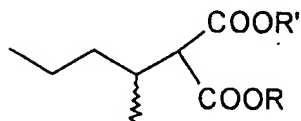
10



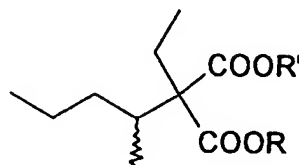
(VI)

where R and R'=alkyl groups

15 (f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)



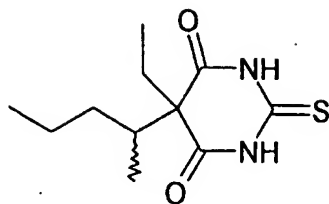
(VII)



(VIII)

20 where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

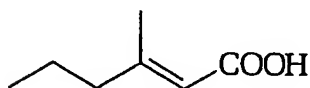


(IX)

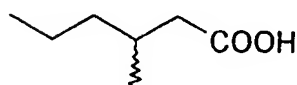
- 5 16. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

(d) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XI) to form the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

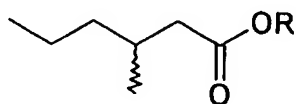
10



(XI)



(IV)



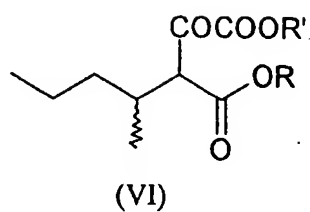
(V)

15

where R=an alkyl group

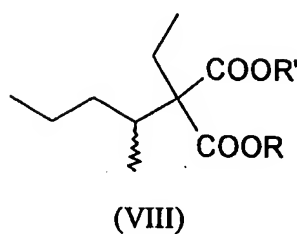
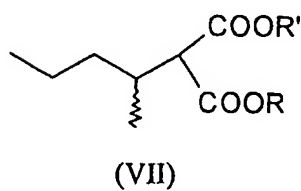
- (e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

20



where R and R'=alkyl groups

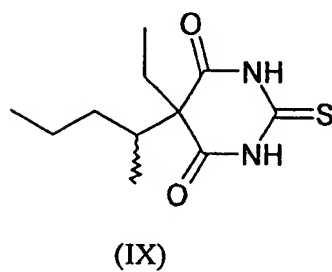
- 5 (f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)



- 10 where R and R'=alkyl groups

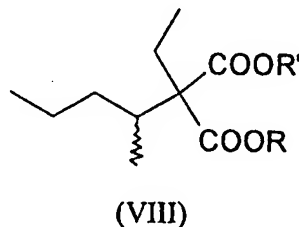
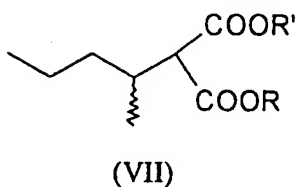
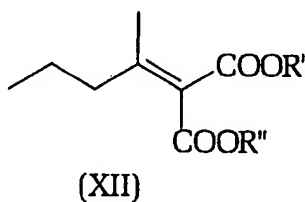
(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

15



17. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

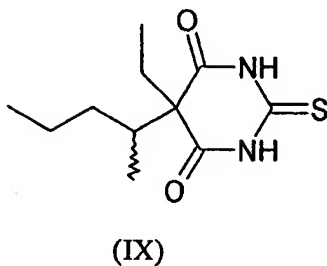
- 5 (f) asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XII) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)



- 10 where R, R' and R''=H or alkyl groups

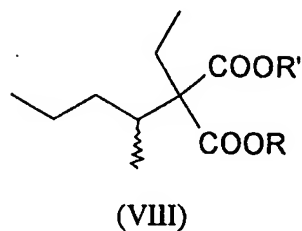
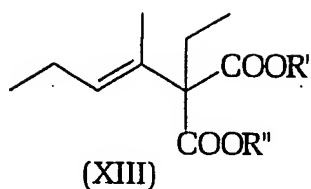
(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

15



18. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

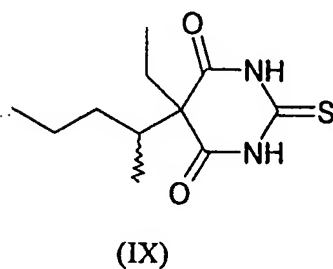
- 20 (f) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XIII) to form a compound of formula (VIII)



5 where R' and R''=H or alkyl groups

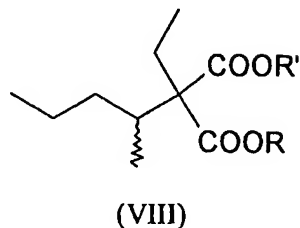
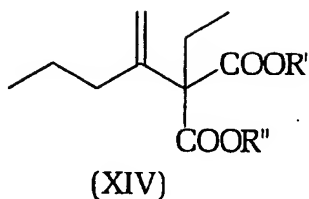
(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

10



19. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

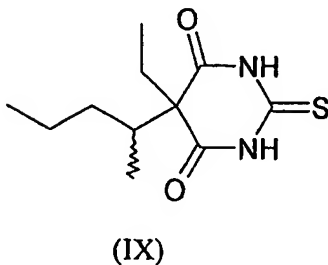
15 (f) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XIV) to form a compound of formula (VIII)



where R, R' and R''=H or alkyl groups

5

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)



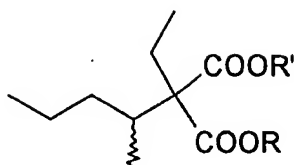
10

20. A process according to any one of claims 15 to 19 wherein the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex.

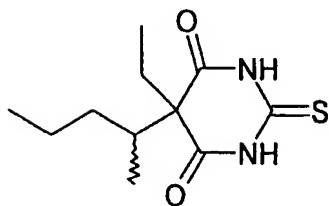
15

21. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes:

condensation of an R- or S- enantiomer of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)



(VIII)



(IX)

5

where R and R'=H or alkyl groups

22. An intravenous injectable anaesthetic agent including R-thiopentone and/or its alkali metal or alkaline earth metal salt together with a pharmaceutically acceptable carrier.

10

23. An intravenous injectable anaesthetic agent according to claim 22 wherein the R-thiopentone is present in a concentration in the range of 1.0 mg/ml to 100 mg/ml.

15

24. An injectable anaesthetic agent according to claim 22 or 23 wherein the R-thiopentone is obtained by a process in accordance with any one of claims 1 to 21.

20

25. A method of anaesthetising a patient including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

25

26. A method of treating a patient with intracranial hypertension, abnormally increased or excessive cerebral blood flow and/or oxidative metabolism including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

27. A method according to claim 25 or 26 wherein the R-thiopentone is obtained by a process in accordance with any one of claim 1 to 21.

1/5

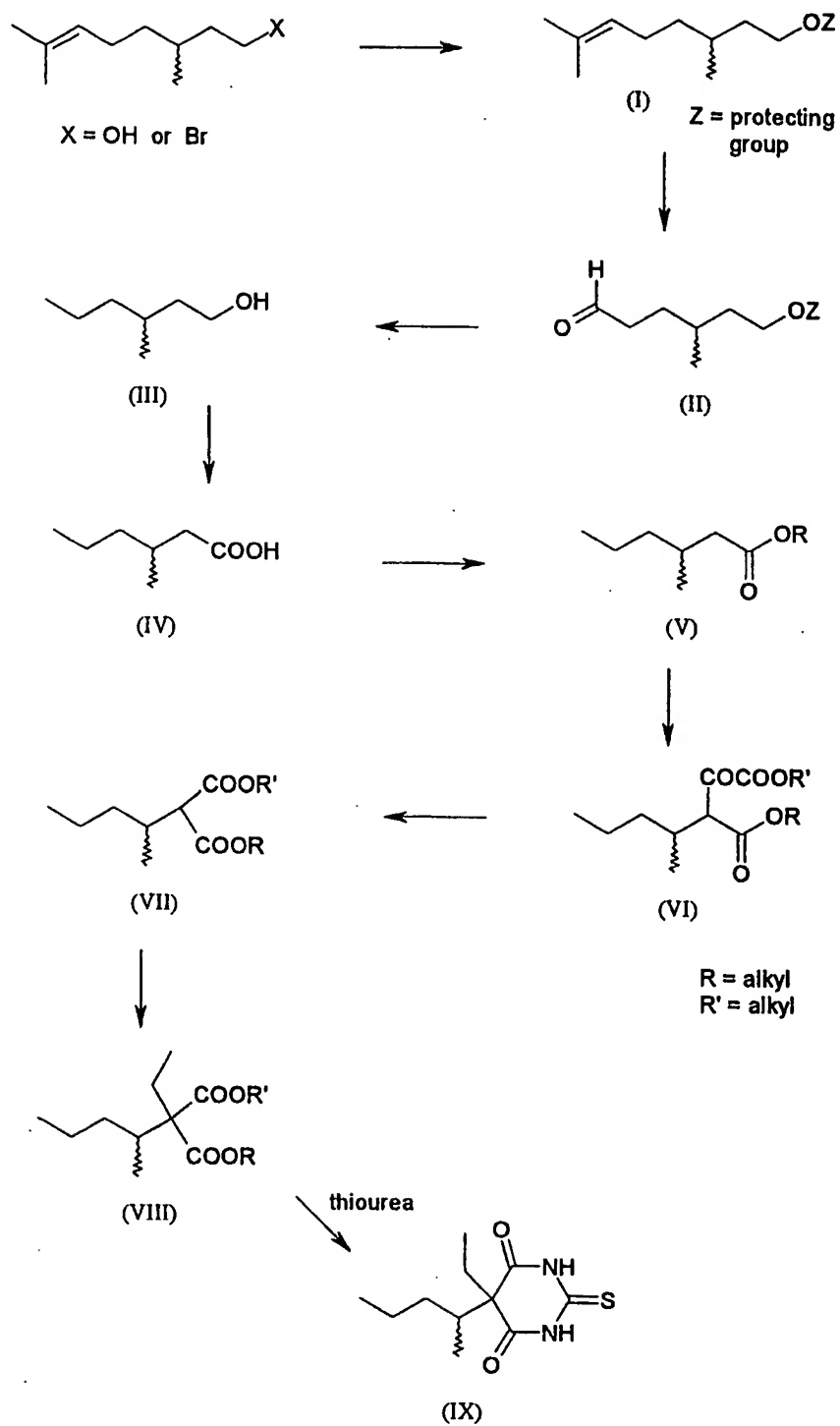


Figure 1

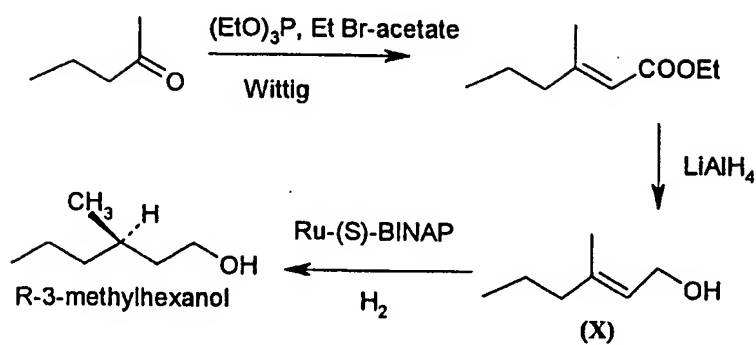
Preparation of R-3-methylhexanol

Figure 2

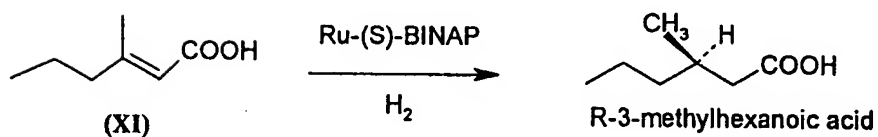
Preparation of R-3-methylhexanoic acid

Figure 3

Preparation of diethyl 2-(2R-pentyl)malonate

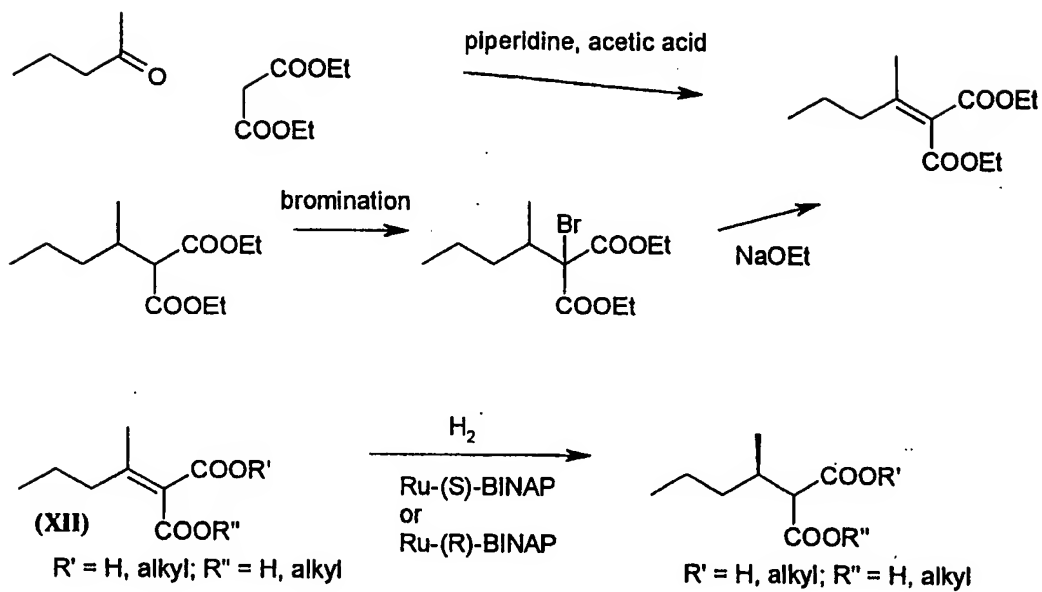


Figure 4

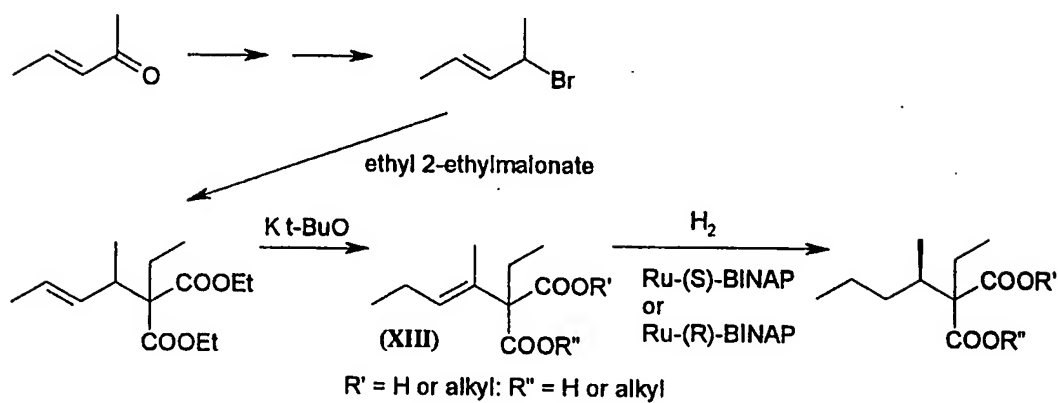
Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate

Figure 5

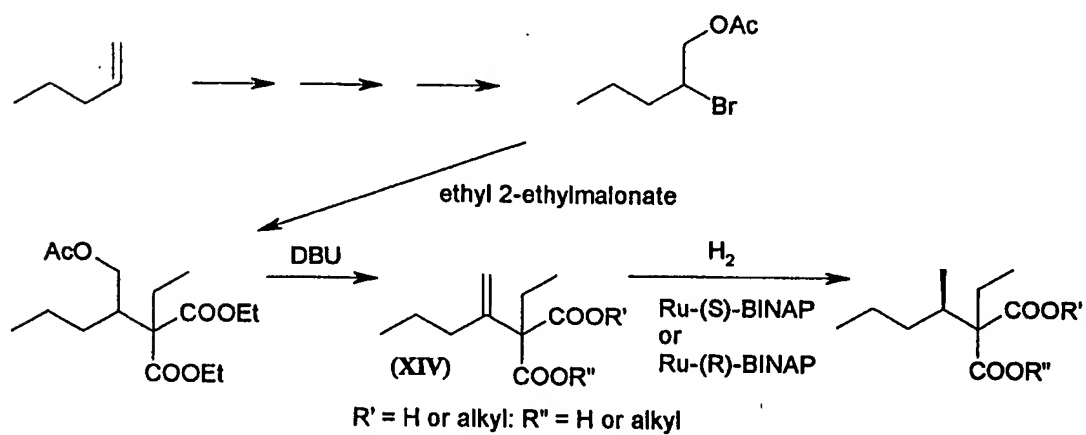
Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate

Figure 6

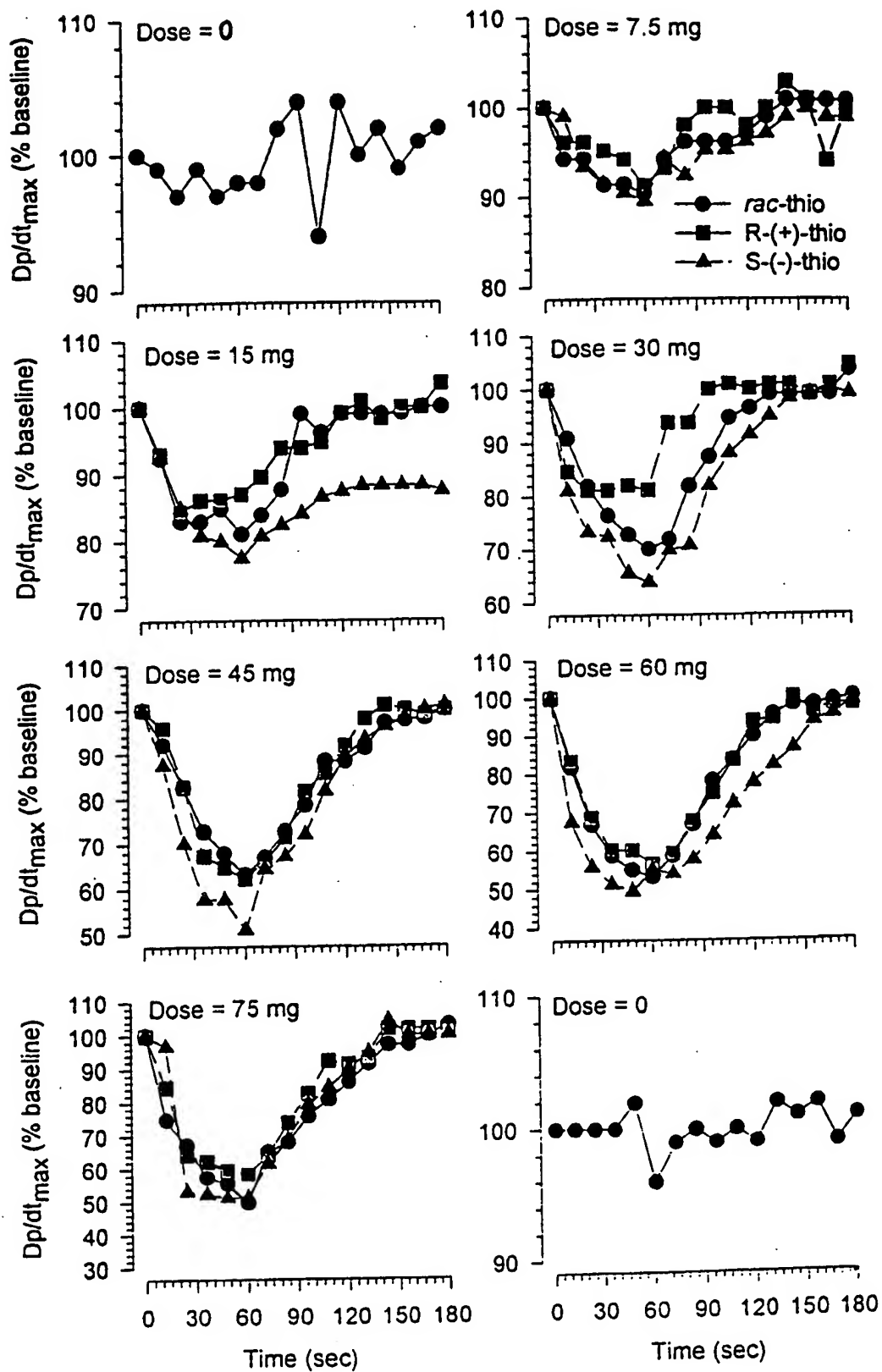


Figure 7

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 62-265279

(43)Date of publication of application: 18.11.1987

(51)Int.Cl.

C07D307/93
 // A61K 31/557
 A61K 31/557
 A61K 31/557
 A61K 31/557
 A61K 31/557
 A61K 31/557
 C07D493/04

(21)Application number: 62-013460

(71)Applicant: TORAY IND. INC.

(22)Date of filing: 23.01.1987

(72)Inventor: ONO KIYOTAKA

OTAKE YOSHIYUKI

TAKAHASHI TOSHIYA

WAKITA NAONOBU

NAGASE HIROSHI

NISHIO SHINTARO

(30)Priority

Priority number: 61 13417	Priority date: 24.01.1986	Priority country: JP
61 13418	24.01.1986	JP
61 13419	24.01.1986	JP

(54) 2,5,6,7-TETRAOR-4,8-INTER-M-PHENYLENE PGI2 DERIVATIVE

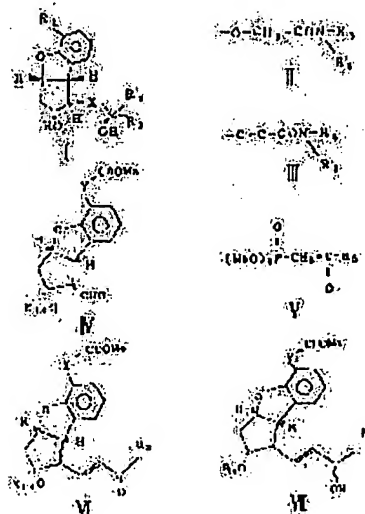
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [R1 is $\text{OCH}_2\text{COOR}_4$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOR}_4$ (R4 is H, ester residue, etc.), $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, group of formula II, formula III (R5 and R6 are H, alkyl, phenyl, etc.), etc.; X is CH_2-CH_2 or $\text{CH}=\text{CH}$; R2 is H, methyl, ethyl or propyl; R3 is alkyl; Z-Ar (Z is covalent bond or CtH_2 ; t is 1W6; Ar is phenyl), Z-R7 (R7 is cycloalkyl, $\text{CtH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_8$ (R8 is alkyl), etc.).

EXAMPLE: 2,5,6,7-Tetraor-4-oxa-4,8-inter-m-phenylene PGI2.

USE: It has strong PGI2-like activity and excellent continuity of activity in living body.

PREPARATION: An aldehyde of formula IV (R14 is acetyl or benzoyl) is made to react with Na salt or K salt of dimethyl phosphonate of formula V to obtain an unsaturated ketone of formula VI, which is reduced to the allyl alcohol compound of formula VII. 15 α -Isomer and 15 β -isomer of the compound are separated from each other, the group R14 is removed and optionally the product is hydrolyzed to obtain the corresponding compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-265279

⑬ Int. Cl.⁴
C 07 D 307/93

識別記号

庁内整理番号

7252-4C※

⑭ 公開 昭和62年(1987)11月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全335頁)

⑮ 発明の名称 2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 8-インター-m-フェニレンP
GI₂誘導体

⑯ 特 願 昭62-13460

⑰ 出 願 昭62(1987)1月23日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)1月24日 ⑲ 日本(J P) ⑳ 特願 昭61-13417

㉑ 発 明 者	大 野	清 隆	鎌倉市手広1111番地	東レ株式会社基礎研究所内
㉒ 発 明 者	大 竹	淳 之	鎌倉市手広1111番地	東レ株式会社基礎研究所内
㉓ 発 明 者	高 橋	俊 也	鎌倉市手広1111番地	東レ株式会社基礎研究所内
㉔ 発 明 者	脇 田	尚 宣	鎌倉市手広1111番地	東レ株式会社基礎研究所内
㉕ 発 明 者	長 瀬	博	鎌倉市手広1111番地	東レ株式会社基礎研究所内
㉖ 発 明 者	西 尾	伸 太 郎	鎌倉市手広1111番地	東レ株式会社基礎研究所内
㉗ 出 願 人	東 レ 株 式 会 社		東京都中央区日本橋室町2丁目2番地	
㉘ 代 理 人	弁理士 川口 義雄		外1名	

最終頁に続く

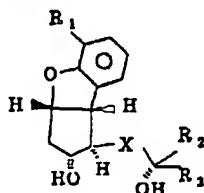
明 細 書

1 発明の名称

2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体

2 特許請求の範囲

(I) 一般式:



[式中,

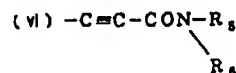
R₁は (I) -OCH₂COOR₄

(II) -C≡C-COOR₄

(III) -O-CH₂-CH₂-OH

(IV) -C≡C-CH₂-OH

(V) -O-CH₂-CON-R₅ 又は
R₆



(ここでR₄は水素、薬理学的に許容される陽イオン、又はエステル残基であり、R₅及びR₆は水素、炭素数1~12の直鎖アルキル、炭素数3~12の分枝アルキル、炭素数3~12のシクロアルキル基、炭素数4~13のシクロアルキルアルキレン基、又はフェニル基であり、R₅とR₆は同じであつても異なつていてもよい)であり、

Xは

(1) -CH₂-CH₂- 又は

(1) -CH=CH- であり、

R₂は水素、メチル基、エチル基、又はプロピル基であり、

R₃は

(1) 炭素数1~12の直鎖アルキル若しくは炭素数3~14の分枝アルキル

ル、

(I) $-Z-A_r$ (ここでZは原子価結合

又は C_tH_{2t} (ここでtは1~6の整数)で示される直鎖若しくは分枝アルケレンであり、 A_r はフェニル基又はアルキル、メキシ、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、エトロ、シアノ若しくはフェニルの1~4個によつて置換されたフェニル基を表わす)

(II) $-Z-R_7$ (ここでZは前記定義と同じであり、 R_7 は炭素数3~12のシクロアルキル基又は炭素数1~4の直鎖アルキル基の1~4個によつて置換された環員数3~12のシクロアルキル基を表わす)

(IV) $-C_tH_{2t}-C\equiv C-R_8$ (ここで C_tH_{2t} は前記定義と同じであり、

R_8 は炭素数1~6の直鎖アルキル基を表わす)、又は、

(V) $-C_tH_{2t}-O-R_9$ (ここで C_tH_{2t} は前記定義と同じであり、 R_9 は(1)炭素数1~6の直鎖若しくは炭素数3~6の分枝アルキル基、(2)シクロペンチル、シクロヘキシル若しくは炭素数1~4の直鎖アルキル基の1~4個で置換されたシクロペンチル基若しくはシクロヘキシル基、又は(3) A_r (ここで A_r は前記定義と同じ)を表わす)である)

であらわされる2, 5, 6, 7-テトラノール、5-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体。

1 発明の詳細な説明

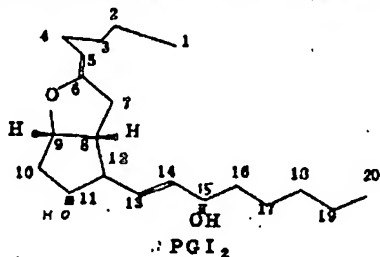
〔産業上の利用分野〕

本発明は生体内での持続性及び活性に優れる

新規なプロスタグランジンI₂ (PGI₂) 誘導体に関する。

〔従来技術〕

プロスタグランジンI₂ (PGI₂, プロスタサイクリン) は、1976年J.R.Vaneらによつて発見された化合物であり、アラキドン酸からエンドパーオキシド (PGH₂ 又は PGG₂) を経由して動脈壁にて生合成され、強力な血小板凝集抑制作用、胃酸分泌抑制作用及び末梢血管の拡張作用を有する物質として注目されている。[C & EN, Dec. 20, 1976, p. 17 及び S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J.R.Vane, Nature, 263, 633 (1976) 参照。]



PGI₂ は不安定なエキソエノール構造を有しているため、中性の水溶液中でも極めて不安定であり、生理的に活性のほとんどない6-オキソPGF_{1α}へと変化する。PGI₂ のこの不安定性はこの化合物を医薬として利用しようとする場合に大きな欠点になる。さらにPGI₂ は生体内でも不安定であり、その生理作用に持続性がないという欠点を有している。

化学的安定性の改良、生体内での持続性の向上をめざして種々の誘導体に関する研究がなされてきた。

本発明者等もPGI₂ の不安定性の原因であるエキソエノール構造をフェノール環の一部にとりこんだシクロペンタ[b]ベンゾフラン環を有する新規誘導体を創案することによりこのPGI₂ の化学的不安定性の問題を解決し、一連の発明を行なつてきた。(大野ら、特開昭56-36477、特開昭57-32277、特開昭57-144276、

特開昭58-124778、特開昭59-134787を参照せよ。)

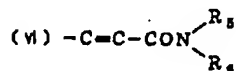
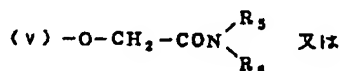
〔発明が解決しようとする問題点〕

これらの先行する発明においては、生体内での持続性、活性の強さの点で不十分な面があつた。特に、生体内での脂肪酸の代謝様式である β -酸化による炭素数が2減じたカルボン酸への変換が容易に起こることが薬剤の持続性にとって大きな欠点であることが見いだされた。

本発明者等はこの知見にもとづき鋭意検討し、 β -酸化による代謝を本質的に抑制できる構造を創案する事により本発明を発成したものである。

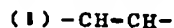
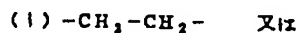
本発明の化合物は、本発明者等の先願発明に対して第一に持続性の向上の点ですぐれているが、そのみならず活性の強さの点においてもはるかにすぐれているものである。

本発明は従来技術における上述の如き問題点を解決することを主たる目的とする。



であり、ここで R_4 は水素、薬理学的に許容される陽イオン、又はエステル残基であり、 R_3 及び R_4 は水素、炭素数1~12の直鎖アルキル基、炭素数3~12の分枝アルキル基、炭素数3~12のシクロアルキル基、炭素数4~13のジクロアルキルアルキレン基、又はフェニル基であり、 R_3 と R_4 は同じであつても異なつていてもよい。

X は



であり、

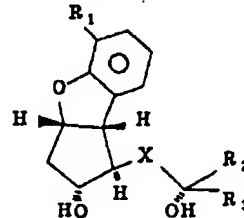
R_2 は水素、メチル基、エチル基又はプロピル基である。

R_3 は

すなわち本発明の目的は生体内での活性の持続性に優れた新規な PGI_2 誘導体を提供することである。

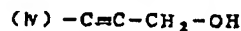
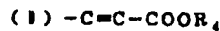
〔問題点を解決するための手段〕

本発明は、一般式：



であらわされる2, 5, 6, 7-テトラノル-4, 8-インター-m-フェエレン PGI_2 誘導体に関するものである。

式中、 R_1 は



(I) 炭素数1~12の直鎖アルキル又は炭素数3~14の分枝アルキル、

(I) $-Z-A_T$ [ここで、 Z は原子価結合又は C_tH_{2t} (t は1~6の整数)で示される直鎖若しくは分枝アルキレン基であり、 A_T はフェニル基、又はアルキル、メトキシ、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ若しくはフェニルの1~4個によつて置換されたフェニル基を表わす]、

(II) $-Z-R_7$ (ここで、 Z は前記定義と同じであり、 R_7 は炭素数3~12のシクロアルキル基、又は炭素数1~4の直鎖アルキル基の1~4個によつて置換された環員数3~12のシクロアルキル基を表わす)。

(IV) $-C_tH_{2t}-C \equiv C-R_8$ (ここで、 C_tH_{2t} は前記定義と同じであり、 R_8 は炭素数

1~6の直鎖アルキル基を表わす)。又は、

- (V) $-C_6H_{13}-O-R_9$ [ここで、 C_6H_{13} は前記定義に同じであり、 R_9 は、(II)炭素数1~6の直鎖アルキル基又は炭素数3~6の分枝アルキル基、(II)シクロペンチル基若しくはシクロヘキシル基、又は炭素数1~4の直鎖アルキル基の1~4個で置換されたシクロペンチル基若しくはシクロヘキシル基、又は、(III) A_7 (ここで A_7 は前記定義に同じ)を表わす]

である。

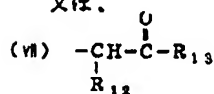
一般式において R_4 がエステル残基をあらわす場合の R_4 は、

- (I) 炭素数1~12の直鎖アルキル若しくは炭素数3~14の分枝アルキル、

- (I) $-Z-R_7$ (式中、 Z 及び R_7 は前記定義に同じであるが、この際同一の式で定義さ

が、 R_3 が C_6H_{13} を含む式であらわされる場合、 R_3 と R_4 において C_6H_{13} は同一であつても異なつていてもよく、 R_{11} はメチル基、エチル基又はプロピル基を表わす)、

又は、



(式中、 R_{12} は水素又はベンゾイル基を表わし、 R_{13} はフェニル、 p -プロモフェニル、 p -クロロフェニル、 p -ピコフェニル、 p -ニトロフェニル、 p -ベンズアミドフェニル又は2-ナフチルを表わす)

を表わす。

(特許請求)

R_4 が薬理的に受け入れられる陽イオンの場合には、金属陽イオン、アンモニウム陽イオン、アミン陽イオン又は第4級アンモニウム陽イオンがある。

好ましい金属陽イオンはアルカリ金属類(例え

れる R_3 と R_4 は同一であつても異なつていてもよい)。

- (II) $-Z-A_7$ (式中、 Z 及び A_7 は前記定義に同じであるが、この際同一の式で定義される R_3 と R_4 は同一であつても異なつていてもよい)。

- (IV) $-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ (n は1~5の整数)。

- (V) $-Z-R_{10}$

(式中、 Z は前記定義に同じであるが、 R_3 が Z を含む式であらわされる場合、 R_3 と R_4 に対する Z は同一であつても異なつていてもよく、 R_{10} は α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、又は β -チエニルを表わす。)

- (VI) $-C_6H_{13}-COOR_{11}$

(式中、 C_6H_{13} は前記定義に同じである

バリチウム、ナトリウム、カリウム)又はアルカリ土類金属(例えばマグネシウム、カルシウム)から誘導されるものである。勿論、その他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、鉄などから誘導された陽イオンも本発明に包含される。

薬理的に受け入れられるアミン陽イオンは、第1級、第2級又は第3級アミンから誘導されるものである。適当なアミンの例は、約18個までの炭素原子を含有する脂肪族、脂環式及び芳香族アミン類並びに複素環式アミン類、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、ジブチルアミン、トリイソプロピルアミン、 N -メチルヘキシルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、アリルアミン、クロチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、 β -フェニルエチルアミン、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、

1-メチルピペリジン、4-エチルモルホリン、
1-イソプロピルピロリジン、2-メチルピロリジン、1, 4-ジメチルピペラジン、2-メチルピペリジン等、更に水溶性アミン類及び親水性基を含有するアミン類、例えば、モノ-、ジ-およびトリエタノールアミン、エチルジエタノールアミン、N-ブチルエタノールアミン、2-アミノ-1-ブタノール、2-アミノ-2-エチル-1, 3-プロパンジオール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N-フェニルエタノールアミン、N-(p-tert-ブチルフェニル)ジエタノールアミン、ガラクタミン、N-メチルグルタミン、N-メチルグルコサミン、エフェドリン、フェニルエフリン、エピネフリン、プロカイン等、更には塩基性アミノ酸、具体的にヒリジン、アルギニン等である。

R_3 又は R_4 が表わす炭素数1~12個の直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピ

ル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル等をあげることができる。さらに R_3 又は R_4 が表わす炭素数3~14個の分岐アルキル基の例としては、イソプロピル、~~iso~~-ブチル、~~iso~~-ペンチル、iso-ブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-メチルペンチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、~~4-メチルヘプチル~~、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、1-メチルノニル、1-メチルデカニル、2-メチルノニル、2-メチルデカニル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、

1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、6, 6-ジメチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘプチル、2, 2-ジメチルヘプチル、3, 3-ジメチルヘプチル、4, 4-ジメチルヘプチル、5, 5-ジメチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、7, 7-ジメチルヘプチル、1, 1-ジメチルオクチル、2, 2-ジメチルオクチル、3, 3-ジメチルオクチル、1, 1-ジメチルノニル、2, 2-ジメチルノニル、3, 3-ジメチルノニル、1, 1-ジメチルデカニル、2, 2-ジメチルデカニル、3, 3-ジメチルデカニル、1, 1, 2, 2-テトラメチルペンチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルペンチル、1, 1, 2, 2-テトラメチルヘキシル、

1, 1, 3, 3-テトラメチルヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラメチルヘキシル等をあげることができる。

R_3 又は R_4 が-Z-A_nである場合の具体的な例としては、フェニル、p-クロロフェニル、p-ブロモフェニル、p-フルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、m-フルオロフェニル、m-トリフルオロメチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、p-ニトロフェニル、p-アミル、3, 4-ジメトキシフェニル、p-トリル、m-トリル、o-トリル、p-エチルフェニル、p-プロピルフェニル、p-ブチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、4-ビフェニル、ベンジル、p-クロロベンジル、m-クロロベンジル、p-メトキシベンジル、o-メトキシベンジル、p-メチルベンジル、p-エチルベン

ジル、p-プロピルベンジル、p-エトロペンジ
 ル、3, 4-ジクロロベンジル、 α -メチルベン
 ジル、 α , α' -ジメチルベンジル、フェネチル、
 p-クロロフェネチル、p-ブロモフェネチル、
 p-フルオロフェネチル、m-クロロフェネチル、
 m-フルオロフェネチル、n-クロロフェネチル、
 p-メチルフェネチル、p-メトキシフェネチル、
 3, 4-ジメトキシフェネチル、p-エチルフェ
 ネチル、 α -メチルフェネチル、 β -メチルフェ
 ネチル、 α , α' -ジメチルフェネチル、 β , β' -
 ジメチルフェネチル、3-フェニルプロピル、
 3-(p-クロロフェニル)プロピル、3-(p-
 フルオロフェニル)プロピル、3-(p-ブロモ
 フェニル)プロピル、3-(m-クロロフェニル)
 プロピル、3-(3, 4-ジクロロフェニル)プ
 ロピル、3-(p-トリル)プロピル、3-(p-
 エチルフェニル)プロピル、4-フェニルブチル、
 4-(p-クロロフェニル)ブチル、4-(3,

4-ジクロロフェニル)ブチル、4-(p-トリ
 ル)ブチル、5-フェニルペンチル、 α , α' -ジ
 メチル-p-クロロフェネチル、 α , α' -ジメチ
 ル-p-ブロモフェネチル、 α , α' -ジメチル-
 p-フルオロフェネチル、 α , α' -ジメチル-m
 -クロロフェネチル、 α , α' -ジメチル-m-ブ
 ロモフェネチル、 α , α' -ジメチル-m-フルオ
 ロフェネチル、 α , α' -ジメチル-p-トリフル
 オロメチルフェネチル、 α , α' -ジメチル-m-
 トリフルオロメチルフェネチル、 α , α' -ジメチ
 ル-p-メチルフェネチル、 α , α' -ジメチル-p-
 -メトキシフェネチル、 α , α' -ジメチル-p-
 シアノフェネチル、1, 1-ジメチル-3-フェ
 ニルプロピル、1, 1-ジメチル-4-フェニル
 ブチル等をあげることができる。

R_2 又は R_4 が $-Z-R_7$ である具体的な例として
 は、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、
 シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシ

ル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチ
 ル、シクロヘプチルメチル、シクロドデシルメチ
 ル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチ
 ル、シクロヘプチルエチル、シクロペンチルプロ
 ピル、シクロヘキシルプロピル、シクロペンチル
 ブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘキシル
 ペンチル、2-メチルシクロペンチル、3-メチ
 ルシクロペンチル、2-メチルシクロヘキシル、
 3-メチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘ
 キシル、2-メチルシクロヘプチル、3-メチル
 シクロヘプチル、4-メチルシクロヘプチル、
 4-メチルシクロオクチル、2-エチルシクロ
 ペンチル、3-エチルシクロペンチル、2-エチ
 ルシクロヘキシル、3-エチルシクロヘキシル、
 4-エチルシクロヘキシル、2-エチルシクロヘ
 プチル、2-エチルシクロオクチル、3-エチル
 シクロオクチル、2-メチルシクロペンチルメチ
 ル、3-メチルシクロペンチルメチル、2-メチ

ルシクロヘキシルメチル、3-メチルシクロヘキ
 シルメチル、4-メチルシクロヘキシルメチル、
 2-メチルシクロヘプチルメチル、3-メチルシ
 クロヘプチルメチル、2-メチルシクロオクチル
 メチル、2-(2-メチルシクロペンチル)エチ
 ル、2-(3-メチルシクロペンチル)エチル、
 2-(2-メチルシクロヘキシル)エチル、2-
 (3-メチルシクロヘキシル)エチル、2-(4-
 メチルシクロヘキシル)エチル、2-(2-メチ
 ルシクロヘプチル)エチル、2-(2-メチルシ
 クロオクチル)エチル、3-(2-メチルシクロ
 ペンチル)プロピル、3-(3-メチルシクロペ
 ンチル)プロピル、3-(2-メチルシクロヘキ
 シル)プロピル、3-(3-メチルシクロヘキシ
 ル)プロピル、3-(4-メチルシクロヘキシル)
 プロピル、3-(2-メチルシクロペンチル)ペ
 ンチル、2-エチルシクロペンチルメチル、3-
 エチルシクロペンチルメチル、2-エチルシクロ

ヘキシルメチル、3-エチルシクロヘキシルメチル、4-エチルシクロヘキシルメチル、2-エチルシクロヘプタメチル、3-メチルシクロヘプタメチル、2-エチルシクロオクタメチル、2-(2-エチルシクロペンチル)エチル、2-(3-エチルシクロペンチル)エチル、2-(4-エチルシクロヘキシル)エチル、2-(2-エチルシクロヘプタメチル)エチル、2-(2-エチルシクロオクタメチル)エチル、3-(2-エチルシクロペンチル)プロピル、3-(3-エチルシクロペンチル)プロピル、3-(2-エチルシクロヘキシル)プロピル、3-(3-エチルシクロヘキシル)プロピル、3-(4-エチルシクロヘキシル)プロピル、5-(2-エチルシクロペンチル)ペンチル、5-(2-エチルシクロペンチル)ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、2, 3-ジメチルシクロプロピル、2, 4-ジメチルシクロブチル、3, 3-ジメチルシクロブチル、シ

ンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、2-ヘプタニル、3-ヘプタニル、4-ヘプタニル、5-ヘプタニル、2-オクタニル、3-オクタニル、4-オクタニル、5-オクタニル、6-オクタニル、2-ノニル、3-ノニル、4-ノニル、5-ノニル、6-ノニル、7-ノニル、1-メチル-2-ペンタニル、1-メチル-3-ペンタニル、1-メチル-2-ヘキシニル、1-メチル-3-ヘキシニル、1-メチル-4-ヘキシニル、1-メチル-2-ヘプタニル、1-メチル-3-ヘプタニル、1-メチル-4-ヘプタニル、1-メチル-5-ヘプタニル、1-メチル-2-オクタニル、1-メチル-3-オクタニル、1-メチル-4-オクタニル、1-メチル-5-オクタニル、1-メチル-6-オクタニル、1-メチル-2-ノニル、1-メチル-3-ノニル、1-メチル-4-ノニル、1-メチル-5-ノニル、1-メチル-

クロペンチルジメチルメチル、シクロヘキシルジメチルメチル、シクロオクタメチルジメチルメチル、2-シクロペンチル-1, 1-ジメチルエチル、2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチルエチル、2-シクロオクタ-1, 1-ジメチル^{エチル}、2-シクロドデシル-1, 1-ジメチルエチル、3-シクロペンチル-1, 1-ジメチルプロピル、3-シクロヘキシル-1, 1-ジメチルプロピル、3-シクロオクタ-1, 1-ジメチルプロピル、4-シクロペンチル-1, 1-ジメチルブチル、4-シクロヘキシル-1, 1-ジメチルブチル、4-シクロオクタ-1, 1-ジメチルブチル、2-シクロペンチル-2, 2-ジメチルエチル、2-シクロヘキシル-2, 2-ジメチルエチル、2-シクロオクタ-2, 2-ジメチルエチル等をあげることができる。

R_3 が $-C_4H_9-C\equiv C-R_4$ であらわされる場合の具体的な例としては、2-ペンチニル、3-ペ

6-ノニル、1, 1-ジメチル-2-ペンタニル、1, 1-ジメチル-3-ペンタニル、1, 1-ジメチル-2-ヘキシニル、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル、1, 1-ジメチル-2-ヘプタニル、1, 1-ジメチル-3-ヘプタニル、1, 1-ジメチル-4-ヘプタニル、1, 1-ジメチル-5-ヘプタニル、1, 1-ジメチル-2-オクタニル、1, 1-ジメチル-3-オクタニル、1, 1-ジメチル-4-オクタニル、1, 1-ジメチル-5-オクタニル、1, 1-ジメチル-6-オクタニル、1, 1-ジメチル-2-ノニル、1, 1-ジメチル-3-ノニル、1, 1-ジメチル-4-ノニル、1, 1-ジメチル-5-ノニル、2, 2-ジメチル-3-ペンチニル、2, 2-ジメチル-3-ヘキシニル、2, 2-ジメチル-4-ヘキシニル、2, 2-ジメチル-3-ヘプタニル、2, 2-ジメチル-4-ヘプタニル等を

あげることができる。

R_3 かつ $-C_6H_4-O-R_3$ で表わされる場合の具体的な例としては、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、 n -ペンチルオキシメチル、 n -ヘキシルオキシメチル、ジメチルメトキシメチル、ジメチルエトキシメチル、ジメチルプロポキシメチル、ジメチルブトキシメチル、ジメチル- n -ペンチルオキシメチル、ジメチル- n -ヘキシルオキシメチル、1ソプロポキシメチル、 m -ブトキシメチル、180-ブトキシメチル、1-ブトキシメチル、(1, 1-ジメチルブトキシ)メチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-プロポキシエチル、2-ブトキシエチル、2- n -ペンチルオキシエチル、2- n -ヘキシルオキシエチル、1, 1-ジメチル-2-メトキシエチル、1, 1-ジメチル-2-プロポキシエチル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシエチル、1, 1-ジメチル-2-

シクロペンチルオキシ)メチル、(3, 4-ジメチルシクロペンチルオキシ)メチル、(4-メチルシクロヘキシルオキシ)メチル、(2, 6-ジメチルシクロヘキシルオキシ)メチル、(2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシルオキシ)メチル、ジメチル(3, 4-ジメチルシクロペンチルオキシ)メチル、ジメチル(4-メチルシクロヘキシルオキシ)メチル、2-(シクロペンチルオキシ)エチル、2-(シクロヘキシルオキシ)エチル、1, 1-ジメチル-2-(シクロペンチルオキシ)エチル、1, 1-ジメチル-2-(シクロヘキシルオキシ)エチル、3-シクロペンチルオキシプロピル、3-シクロヘキシルオキシプロピル、1, 1-ジメチル-3-シクロペンチルオキシプロピル、1, 1-ジメチル-3-シクロヘキシルオキシプロピル、フェノキシメチル、 p -クロロフェノキシメチル、 m -クロロフェノキシメチル、2, 4-ジクロロフェノキシメチル、3, 4-ジ-

- n -ペンチルオキシエチル、1, 1-ジメチル-2- n -ヘキシルオキシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、3-プロポキシプロピル、3-ブトキシプロピル、3-ペンチルオキシプロピル、3- n -ヘキシルオキシプロピル、1, 1-ジメチル-3-メトキシプロピル、1, 1-ジメチル-3-エトキシプロピル、1, 1-ジメチル-3-プロポキシプロピル、1, 1-ジメチル-3-ブトキシプロピル、1, 1-ジメチル-3- n -ペンチルオキシプロピル、2-1ソプロポキシエチル、2- m -ブトキシエチル、2-1-ブトキシエチル、1-メチル-2-メトキシエチル、1-メチル-2-エトキシエチル、1-メチル-2-プロポキシエチル、1-メチル-2-ブトキシエチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロヘキシルオキシメチル、シクロペンチルオキシジメチルメチル、シクロヘキシルオキシジメチルメチル、(2, 3-ジメチルシクロペ-

クロロフェノキシメチル、 p -プロモフェノキシメチル、 m -プロモフェノキシメチル、2, 4-ジプロモフェノキシメチル、3, 4-ジプロモフェノキシメチル、 p -フルオロフェノキシメチル、 m -フルオロフェノキシメチル、 o -フルオロフェノキシメチル、 p -トリフルオロメチルフェノキシメチル、 m -トリフルオロメチルフェノキシメチル、 o -トリフルオロメチルフェノキシメチル、 p -ニトロフェノキシメチル、 p -シアノフェノキシメチル、 p -フェニルフェノキシメチル、 p -メチルフェノキシメチル、 m -メチルフェノキシメチル、 o -メチルフェノキシメチル、 p -メトキシフェノキシメチル、 m -メトキシフェノキシメチル、 o -メトキシフェノキシメチル、ジメチルフェノキシメチル、ジメチル(p -クロロフェノキシ)メチル、ジメチル(m -クロロフェノキシ)メチル、ジメチル(2, 4-ジクロロフェノキシ)メチル、ジメチル(3, 4-ジクロロ

フエノキシ)メチル、ジメチル(p-プロモフェノキシ)メチル、ジメチル(m-プロモフェノキシ)メチル、ジメチル(2,4-ジプロモフェノキシ)メチル、ジメチル(3,4-ジプロモフェノキシ)メチル、ジメチル(p-フルオロフェノキシ)メチル、ジメチル(m-フルオロフェノキシ)メチル、ジメチル(o-フルオロフェノキシ)メチル、ジメチル(p-トリフルオロメチルフェノキシ)メチル、ジメチル(m-トリフルオロメチルフェノキシ)メチル、ジメチル(o-トリフルオロメチルフェノキシ)メチル、ジメチル(p-ニトロフェノキシ)メチル、ジメチル(p-シアノフェノキシ)メチル、ジメチル(p-フェニルフェノキシ)メチル、ジメチル(m-メチルフェノキシ)メチル、ジメチル(o-メチルフェノキシ)メチル、ジメチル(p-メトキシフェノキシ)メチル、ジメチル(m-メトキシフェノキシ)メチル、

ジメチル(o-メトキシフェノキシ)メチル、2-フェノキシエチル、2-(p-クロロフェノキシ)エチル、2-(m-クロロフェノキシ)エチル、2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エチル、2-(3,4-ジクロロフェノキシ)エチル、2-(p-プロモフェノキシ)エチル、2-(m-プロモフェノキシ)エチル、2-(2,4-ジプロモフェノキシ)エチル、2-(3,4-ジプロモフェノキシ)エチル、2-(p-フルオロフェノキシ)エチル、2-(m-フルオロフェノキシ)エチル、2-(o-フルオロフェノキシ)エチル、2-(p-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル、2-(m-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル、2-(o-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル、2-(p-ニトロフェノキシ)エチル、2-(p-シアノフェノキシ)エチル、2-(p-フェニルフェノキシ)エチル、2-(m-メ

チルフェノキシ)エチル、2-(o-メチルフェノキシ)エチル、2-(p-メトキシフェノキシ)エチル、2-(m-メトキシフェノキシ)エチル、2-(o-メトキシフェノキシ)エチル、3-フェノキシプロピル、1,1-ジメチル-3-フェノキシプロピル、メチルフェノキシメチル、1-メチル-2-フェノキシエチル、1-メチル-3-フェノキシプロピル等あげることができる。

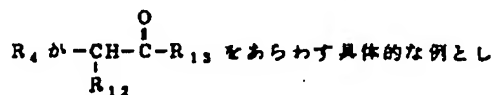
R_4 が $-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ である具体的な例としては、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_5CH_3$ をあげることができる。

R_4 が $-Z-R_{10}$ である具体的な例としては、 α -ナフチル、 β -ナフチル、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、 α -フリル、 β -フリル、 α -チエニル、 β -チエニル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、2-ビリジルメ

チル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル、 α -フリルメチル、 β -フリルメチル、 α -チエニルメチル、 β -チエニルメチル、2-(α -ナフチル)エチル、2-(β -ナフチル)エチル、2-(2-ビリジル)エチル、2-(3-ビリジル)エチル、2-(4-ビリジル)エチル、2-(α -フリル)エチル、2-(β -フリル)エチル、2-(α -チエニル)エチル、2-(β -チエニル)エチル、3-(α -ナフチル)プロピル、3-(β -ナフチル)プロピル、3-(2-ビリジル)プロピル、3-(3-ビリジル)プロピル、3-(4-ビリジル)プロピル、3-(α -フリル)プロピル、3-(β -フリル)プロピル、3-(α -チエニル)プロピル、3-(β -チエニル)プロピル等あげることができる。

R_4 が $-C_6H_4COOR_{11}$ をあらわす具体的な例としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、

1-メトキシカルボニルエチル、1-エトキシカルボニルエチル、1-プロポキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、2-プロポキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピル、3-エトキシカルボニルプロピル等をあげることができる。



ては、フェナシル、p-プロモフェナシル、p-ニトロフェナシル、p-フェニルフェナシル、p-ベンズアミドフェナシル、2-ナフトイルメチル、 α -ベンゾイルフェナシル等をあげることができる。

本発明によつて得られる前記一般式で表わされる化合物は、N.A.Nelsonらによつて提案されたプロスタグランジンおよびプロスタサイクリン類似体の命名法を参考にして命名されている[N.

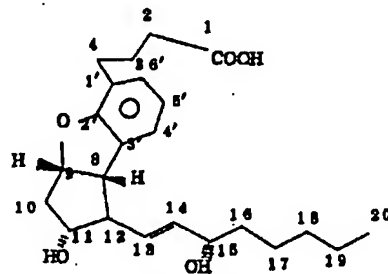
A. Nelson, J. Med. chem., 17, 911

(1974) および R.A. Johnson, D.R.

Morton, N.A. Nelson, Prostaglandins, 15,

737 (1978) 参照]

一連の化合物のうち最も基本となる化合物(本発明には含まれない)は次式に示すもので、式に示すように番号を付して、5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂と命名する。

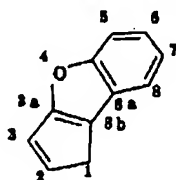


この命名は前記文献から合理的に命名されるものではないが、繁殖をさせるために、シクロペンタ[b]ベンゾフラン骨格を有する本発明の特異な

構造を有するPGI₂の誘導体の命名についてのみ採用するものとする。この基本化合物を前記文献の命名法に従つて命名すれば9-デオキシ-2', 9 α -エポキシ-5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGF_{1 α} となる。

本明細書においては、前述のように5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂なる略式命名法によつて命名する。その他の点については前記文献の諸規則に従つて命名してある。

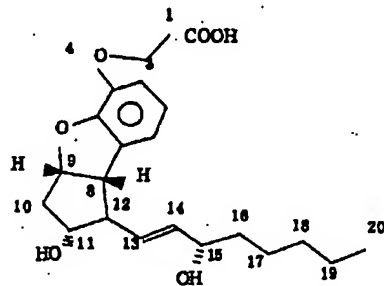
ちなみに前記文献による命名法も略式命名法であり、IUPACの正式命名法に従うとシクロペンタ[b]ベンゾフラン環を置換基として命名される。



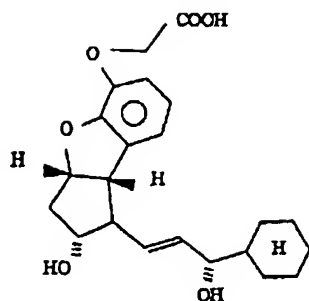
1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン

~~4-H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン~~すなわち前記基本化合物は4-(1 β -(3-ヒドロキシ-1-オクタニル)-2 α -ヒドロキシ-3 α H, 8 β H, -2, 3, 3 α , 8 β -ナトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-5-イル)ブタン酸と正式に命名される。

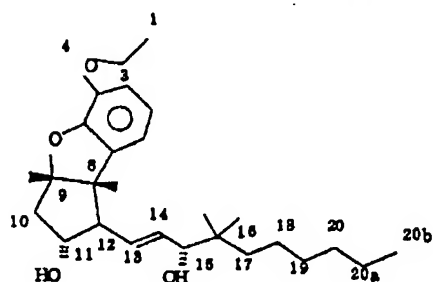
本発明の化合物の命名をその化合物の構造式とともに以下に例示する。



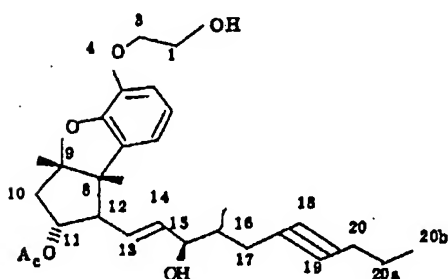
2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサー-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂



15-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 16,
17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ
-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂



16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホ

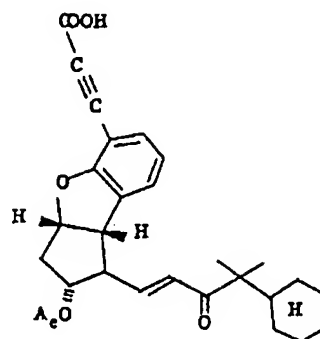


15-エビ-3-デカルボキシ-3-ヒドロキ
シメチル-16-メチル-20a, 20b-ジホ
モ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ
-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8
-インター-m-フェニレンPGI₂, 11-アセ
タート

本発明の化合物の具体的な例をこの命名法に従
つて列記すると、R₃が直鎖又は分枝アルキルで
ある場合については、

2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オク
タノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェ

モ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ
-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエ
ステル



16-シクロヘキシル-16-メチル-15-
オキサ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘ
プタノル-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂, 11-アセ
タート

(以下余白)

ニレンPGI₂

2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル
-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-
オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

2, 5, 6, 7, 20-ペンタノル-4-オキサ
-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テト
ラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェ
ニレンPGI₂

20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6,
7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター
m-フェニレンPGI₂

- 20a, 20b, 20c, 20d-ナトラホモ-
2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ベン
タホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキ
サ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f
-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f,
20g-ヘブタホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂
- 16-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘブタノル
-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂
- 16-メチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘ
キサノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フ
エニレンPGI₂
- 16-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂
- 16-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-
ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂
- 16-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e, 20f, 20g-ヘブタホモ-2, 5,
6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂
- 17-メチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘ
キサノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フ
エニレンPGI₂
- 17-メチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂
- エニレンPGI₂
- 16-メチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂
- 16-メチル-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-
ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂
- 16-メチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5,
6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-20a, 20b, 20c-トリホ
モ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキサ-
4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-20a, 20b, 20c, 20d
-ナトラホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 17-メチル-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 17-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-
ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂
- 17-メチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5,
6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂
- 17-メチル-20a, 20b, 20c-トリホ
モ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキサ-
4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 17-メチル-20a, 20b, 20c, 20d
-ナトラホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 17-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

17-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

17-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

ター-m-フエニレンPGI₂

19-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

19-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

19-メチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

19-メチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

19-メチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-^{1,2-}インター-m-フエニレンPGI₂

19-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

ター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

18-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

ンPGI₂

19-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

19-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

20-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

20-メチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

20-メチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂

20-メチル-20a, 20b, 20c, 20d-
 テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-
 オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
 ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
 ンPGI₂
 20-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-
 テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 20-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,
 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
 ター-m-フェニレンPGI₂
 20a-メチル-20a, 20b-ジホモ-2,
 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-
 インター-m-フェニレンPGI₂

20b-メチル-20a, 20b, 20c-トリ
 ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ
 -4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20b-メチル-20a, 20b, 20c, 20d-
 テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-
 オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20b-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
 ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
 ンPGI₂
 20b-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-
 テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 20b-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,
 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
 ター-m-フェニレンPGI₂

20a-メチル-20a, 20b, 20c-トリ
 ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ
 -4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a-メチル-20a, 20b, 20c, 20d-
 テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-
 オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
 ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
 ンPGI₂
 20a-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-
 テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 20a-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,
 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
 ター-m-フェニレンPGI₂

20c-メチル-20a, 20b, 20c, 20d-
 テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-
 オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20c-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
 ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
 ンPGI₂
 20c-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-
 テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 20c-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,
 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
 ター-m-フェニレンPGI₂
 20d-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
 ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ

ンPGI₂

20d-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,

20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-

テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-

フェニレンPGI₂

20d-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,

20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,

6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

20e-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,

20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-

テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-

フェニレンPGI₂

20e-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,

20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,

6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

20f-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,

20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,

6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18,

19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-

インターm-フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 19,

20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-

ペンタノル-4-オキサ-4, 8-インター-

フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラ

ノル-4-オキサ-4, 8-インターm-フェ

ニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-20a-ホモ-2, 5,

6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ

-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4,

8-インターm-フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c-

トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オ

キサ-4, 8-インターm-フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c,

20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ

ル-4-オキサ-4, 8-インターm-フェニ

レンPGI₂

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c,

20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-

テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-

フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c,

20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5,

6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c,

20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-

2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4,

8-インターm-フェニレンPGI₂

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7, 19,

20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-

ペンタノル-4-オキサ-4, 8-インター-

フェニレンPGI₂

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラ

ノル-4-オキサ-4, 8-インターm-フェ

ニレンPGI₂

17, 17-ジメチル-20a-ホモ-2, 5,

6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン

ターm-フェニレンPGI₂

17, 17-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-

2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4,

- 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17, 17-ジメチル-20a, 20b, 20c, ートリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17, 17-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17, 17-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17, 17-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17, 17-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 18, 18-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 18, 18-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 18, 18-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 18, 18-ジメチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 18, 18-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 18, 18-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 18, 18-ジメチル-20a, 20b, 20c, 19, 19-ジメチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 19, 19-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20, 20-ジメチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20, 20-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20, 20-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20, 20-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ

20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a, 20a-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a, 20a-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a, 20a-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a, 20a-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキ

ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20, 20-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20, 20-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20, 20-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a, 20a-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20a, 20a-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ

ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20b, 20b-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20b, 20b-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20b, 20b-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20b, 20b-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
 20b, 20b-ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキ

20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘブ
 タホモ-2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキ
 サ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 20c, 20e-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d-アトラホモ-2, 5, 6, 7-
 アトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
 フエニレンPGI₂
 20c, 20e-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5,
 6, 7-アトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
 ター-m-フエニレンPGI₂
 20c, 20e-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-
 2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキサ-4,
 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 20c, 20e-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘブ
 タホモ-2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキ

20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘブ
 タホモ-2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキ
 サ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 20f, 20g-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘブ
 タホモ-2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキ
 サ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-2, 5, 6, 7,
 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-
 インター-m-フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-2, 5, 6, 7,
 20ペンタノル-4-オキサ-4, 8-インター
 m-フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-2, 5, 6, 7
 -アトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m
 -フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-20a-ホモ-
 2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキサ-4,

サ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 20d, 20d-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5,
 6, 7-アトラノル-4-オキサ-4, 8-1
 ンター-m-フエニレンPGI₂
 20d, 20d-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-
 2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキサ-4,
 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 20d, 20d-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘブ
 タホモ-2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキ
 サ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 20c, 20e-ジメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-
 2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オキサ-4,
 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 20c, 20e-ジメチル-20a, 20b,

8-インター-m-フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-20a, 20b
 -ジホモ-2, 5, 6, 7-アトラノル-4-オ
 キサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-20a, 20b,
 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-アトラノル
 -4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレン
 PGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-20a, 20b,
 20c, 20d-アトラホモ-2, 5, 6, 7-
 アトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
 フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2, 5,
 6, 7-アトラノル-4-オキサ-4, 8-1
 ター-m-フエニレンPGI₂
 16, 16, 17-トリメチル-20a, 20b,
 20c, 20d, 20e, 20f-ヘキサホモ-

2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂,
16, 18, 17-トリメチル-20a, 20b,
20c, 20d, 20e, 20f, 20g-ヘブ
タホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキ
サ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂,
15-メチル-2, 5, 6, 7, 17, 18,
19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-
インター-m-フェニレンPGI₂,
15-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インター
-m-フェニレンPGI₂,
18-メチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘ
キサノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェ
ニレンPGI₂,
18-メチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
ンPGI₂,

15-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-
ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂,
15-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,
6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂,
15-エチル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インター
-m-フェニレンPGI₂,
15-エチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘ
キサノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェ
ニレンPGI₂,
15-エチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
ンPGI₂,
15-エチル-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4

15-メチル-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂,
15-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-
ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂,
15-メチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5,
6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂,
15-メチル-20a, 20b, 20c-トリホ
モ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキサ-
4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂,
15-メチル-20a, 20b, 20c, 20d
-ナトラホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂,
15-メチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
ンPGI₂,

-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂,
15-エチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-
ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂,
15-エチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5,
6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂,
15-エチル-20a, 20b, 20c-トリホ
モ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキサ-
4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂,
15-エチル-20a, 20b, 20c, 20d
-ナトラホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4
-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂,
15-エチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e-ペンタホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
ンPGI₂,
15-エチル-20a, 20b, 20c, 20d,

20a, 20f-ヘキサホモ-2, 5, 6, 7-
テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂

15-エチル-20a, 20b, 20c, 20d,
20e, 20f, 20g-ヘプタホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-
フェニレンPGI₂

並びにこれらのメチルエステル、エチルエステル、
ブチルエステル、イソブチルエステル、フェニル
エステル、ベンジルエステル、フェネチルエステ
ル、シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエ
ステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリル
メチルエステル、1-カルボメトキシエステル、
フェナシルエステル、及びp-ブロモフェナシル
エステル等の化合物を挙げることができる。

R₂ が-Z-Arである場合について列記すると

15-フェニル-2, 5, 6, 7, 16, 17,
18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4,

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
15-(2-フルオロフェニル)-2, 5, 6,
7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-
4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

15-(3-フルオロフェニル)-2, 5, 6,
7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-
4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

15-(4-フルオロフェニル)-2, 5, 6,
7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-
4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

15-(2-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7,
16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-
オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(3-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7,
16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(2-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(3-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(4-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(2-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(3-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(4-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(4-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(2-メトキシフェニル)-2, 5, 6,

7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-

4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン

PGI₂

15-(4-メトキシフェニル)-2, 5, 6,

7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-

4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン

PGI₂

15-(4-ニトロフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

15-(4-シアノフェニル)-2, 5, 6, 7,

16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-

オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

- 15-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 15-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 15-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 15-(3, 4-ジクロロフェニル)-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 15-(3, 4-ジメチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(4-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(2-フルオロフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(3-フルオロフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(2-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(3-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(4-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(4-メトキシフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(4-ニトロフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(4-シアノフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(2-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(3-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(4-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(2-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
- 16-(3-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

16-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,
5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノ
ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

16-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 5,
6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-
4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

16-(3, 4-ジクロロフェニル)-2, 5,
6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-
4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂

16-(3, 4-ジメチルフェニル)-2, 5,
6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-
4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン

8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(4-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(2-フルオロフェニル)-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-
4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(3-フルオロフェニル)-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ
-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(4-フルオロフェニル)-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ
-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(2-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(3-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,

PGI₂

17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インター
-m-フェニレンPGI₂

17-(2-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(3-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(4-クロロフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(2-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(3-ブロモフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,

8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(4-メチルフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(2-メトキシフェニル)-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-
4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(4-メトキシフェニル)-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ
-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(4-エトキシフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(4-シアノフェニル)-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂

17-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,
5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-

オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,
 5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4
 -オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17-(2,4-ジクロロフェニル)-2,5,
 6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ
 キサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17-(3,4-ジクロロフェニル)-2,5,
 6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ
 キサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17-(3,4-ジメチルフェニル)-2,5,
 6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ
 キサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-17-フェニル-2,5,
 6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ
 キサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂
 17-(2-クロロフェニル)-16,16-ジ
 メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ

17-(4-ブロモフェニル)-16,16-ジ
 メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 17-(2-フルオロフェニル)-16,16-
 ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-
 ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 17-(3-フルオロフェニル)-16,16-
 ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-
 ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 17-(4-フルオロフェニル)-16,16-
 ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-
 ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-17-(2-メチルフェ
 ニル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘ

プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 17-(3-クロロフェニル)-16,16-ジ
 メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 17-(4-クロロフェニル)-16,16-ジ
 メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 17-(2-ブロモフェニル)-16,16-ジ
 メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 17-(3-ブロモフェニル)-16,16-ジ
 メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂

プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-17-(3-メチルフェ
 ニル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-17-(4-メチルフェ
 ニル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フ
 エニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-17-(2-メトキシフ
 エニル)-2,5,6,7,18,19,20-
 ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-
 フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-17-(4-メトキシフ
 エニル)-2,5,6,7,18,19,20-
 ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-
 フェニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-17-(4-エトロフエ
ユル)-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘ
プタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂

17-(4-シアノフエユル)-16, 16-ジ
メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘ
プタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂

17-(3-トリフルオロメチルフエユル)-
16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18,
19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-
インタ-m-フエニレンPGI₂

17-(4-トリフルオロメチルフエユル)-
16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18,
19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-
インタ-m-フエニレンPGI₂

17-(2, 4-ジクロロフエユル)-16,
16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18, 19,

レンPGI₂

16, 16-ジメチル-19-フエニル-2, 5,
6, 7, 20-ペンタノル-4-オキサ-4, 8-
インタ-m-フエニレンPGI₂

20-フエニル-2, 5, 6, 7-テトラノル-
4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン
PGI₂

並びにこれらのメチルエステル、エチルエステル、
ブチルエステル、イソブチルエステル、フエニル
エステル、ベンジルエステル、フェネチルエステ
ル、シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエ
ステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリル
メチルエステル、1-カルボメトキシエステル、
フェナシルエステル及びp-ブロモフェナシルエメ
タル等の化合物を挙げることができる。

(以下余白)

20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フエニレンPGI₂

17-(3, 4-ジクロロフエユル)-16,

16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18, 19,

20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フエニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-17-(3, 4-ジメチ
ルフエユル)-2, 5, 6, 7, 18, 19,

20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フエニレンPGI₂

18-フエニル-2, 5, 6, 7, 19, 20-
ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
フエニレンPGI₂

16, 16-ジメチル-18-フエニル-2, 5,
6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-
4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂

19-フエニル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタ
ノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニ

R₃ が -Z-R₇ である場合について列記すると

15-シクロプロピル-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18,

19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フエニレンPGI₂

15-シクロブチル-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19,
20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
フエニレンPGI₂

15-シクロペンチル-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18,

19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フエニレンPGI₂

15-(2-メチルシクロペンチル)-2, 5, 6, 7,
16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-
4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂

15-(3-メチルシクロペンチル)-2, 5, 6, 7,
16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-
4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂

15-(2, 5-ジメチルシクロペンチル)-2, 5,
6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキ

サ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-(3,4-ジメチルシクロペンチル)-2,5,
 6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキ
 サ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,
 19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ
 -m-フェニレンPGI₂
 15-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,
 16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-
 4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-(3-エチルシクロヘキシル)-2,5,6,
 7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
 -4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,
 7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
 -4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-(3-ブチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,
 16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-

m-フェニレンPGI₂
 16-シクロペンチル-2,5,6,7,17,18,19,20
 -オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-
 フェニレンPGI₂
 16-シクロペンチル-2,5,6,7,17,18,19,
 20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-
 m-フェニレンPGI₂
 16-(2-メチルシクロペンチル)-2,5,6,7,
 17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,
 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(3-メチルシクロペンチル)-2,5,6,7,
 17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,
 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(2,5-ジメチルシクロペンチル)-2,5,
 6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ
 -4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(3,4-ジメチルシクロペンチル)-2,5,
 6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ

4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,
 6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキ
 サ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,
 6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキ
 サ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-
 2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-
 オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-シクロオクタノル-2,5,6,7,16,17,18,
 19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ
 -m-フェニレンPGI₂
 15-シクロデカノル-2,5,6,7,16,17,18,
 19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ
 -m-フェニレンPGI₂
 18-シクロプロピル-2,5,6,7,17,18,19,
 20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-

-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-シクロペンチル-16-メチル-2,5,6,7,
 18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-
 インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(2-メチルシクロペンチ
 ル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-
 オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(3-メチルシクロペンチ
 ル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-
 オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(2,5-ジメチルシクロペンチル)-2,5,
 6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(3,4-ジメチルシクロペ
 ンチル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-
 4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 18-シクロヘキシル-2,5,6,7,17,18,19,
 20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-

- m-フェニレンPGI₂
 16-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,
 17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-4,
 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(3-エチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,
 17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-4,
 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,
 7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-
 4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(3-ブチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,
 17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-4,
 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,
 6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ
 -4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,
 6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ
 オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(3,3-ジメチルシクロヘ
 キシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-
 4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 18-メチル-16-(2,6-ジメチルシクロヘ
 キシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-
 4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(2,4,6-トリメチルシク
 ロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノ
 ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
 PGI₂
 16-シクロヘプタール-2,5,6,7,17,18,19,20
 -オクタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-
 フェニレンPGI₂
 16-シクロオクタール-2,5,6,7,17,18,19,
 20-オクタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-
 フェニレンPGI₂
 16-シクロデカール-2,5,6,7,17,18,19,
 -4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-
 2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オ
 キサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-シクロヘキシル-16-メチル-2,5,6,7,
 18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-
 インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(3-メチルシクロヘキシ
 ル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-
 オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(3-エチルシクロヘキシル)
 -2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキ
 サ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(3-プロピルシクロヘキ
 シル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4
 -オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-16-(3-ブチルシクロヘキシ
 ル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-
 20-オクタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-
 フェニレンPGI₂
 17-シクロプロピル-2,5,6,7,18,19,20-
 ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ
 エニレンPGI₂
 17-シクロブチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
 プタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェ
 ニレンPGI₂
 17-シクロペンチル-2,5,6,7,18,19,20-
 ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ
 エニレンPGI₂
 17-(2-メチルシクロペンチル)-2,5,6,7,
 18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-
 インタ-m-フェニレンPGI₂
 17-(3-メチルシクロペンチル)-2,5,6,7,
 18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-
 インタ-m-フェニレンPGI₂
 17-(2,5-ジメチルシクロペンチル)-2,5,

- 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - (3, 4 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - シクロペンチル - 16 - メチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16 - メチル - 17 - (2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16 - メチル - 17 - (3 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16 - メチル - 17 - (2, 5 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16 - メチル - 17 - (3, 4 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - シクロペンチル - 17 - メチル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - メチル - 17 - (2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - メチル - 17 - (3 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - メチル - 17 - (2, 5 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - メチル - 17 - (3, 4 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - (3 - エチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - (3 - プロピルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - (3 - ブチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17 - (3, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2

17-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-シクロヘキシル-16-メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-17-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-(3-エチルシクロヘキシル)-16-メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-17-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-(3-エチルシクロヘキシル)-16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-17-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-(3-ブチルシクロヘキシル)-16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-17-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-(3-ブチルシクロヘキシル)-16-メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-17-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-17-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-17-(2,4,8-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-17-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール

16,16-ジメチル-17-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-17-(2,4,8-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-シクロヘキシル-17-メチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-メチル-17-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-(3-エチルシクロヘキシル)-17-メチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-メチル-17-(3-プロピルシクロヘキ

シル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 7 - (3 - プチルシクロヘキシル) - 1 7 - メチル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 7 - メチル - 1 7 - (3, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 7 - メチル - 1 7 - (2, 6 - ジメチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 7 - メチル - 1 7 - (2, 4, 6 - トリメチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 7 - シクロヘプチル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 7 - シクロオクタール - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 -

6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - シクロペンチル - 1 6 - メチル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 6 - メチル - 1 8 - (2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - メチル - 1 8 - (3 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - メチル - 1 8 - (2, 5 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 6 - メチル - 1 8 - (3, 4 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - シクロペンチル - 1 6, 1 6 - ジメチル - 2,

ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 7 - シクロデシル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - シクロペンチル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - (2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - (3 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - (2, 5 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - (3, 4 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5,

5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 8 - (2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 8 - (3 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 8 - (2, 5 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 8 - (3, 4 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 8 - シクロペンチル - 1 7, 1 7 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8

- インタ - m - フエニレン PGI₁
 1 7, 1 7 - ジメチル - 1 8 - (2 - メチルシクロ
 ペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4
 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI₁
 1 7, 1 7 - ジメチル - 1 8 - (3 - メチルシクロ
 ペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4
 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI₂
 1 7, 1 7 - ジメチル - 1 8 - (2, 5 - ジメチルシ
 クロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル
 - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン
 PGI₂
 1 7, 1 7 - ジメチル - 1 8 - (3, 4 - ジメチルシ
 クロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル
 - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン
 PGI₂
 1 8 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキ
 サノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニ
 レン PGI₂

18 - (2, 4, 6 - トリメチルシクロヘキシル) -
2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,
8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
18 - シクロヘキシル - 16 - メチル - 2, 5, 6, 7,
19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PGI₂
16 - メチル - 18 - (3 - メチルシクロヘキシル) -
2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
18 - (3 - エチルシクロヘキシル) - 16 - メ
チル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
16 - メチル - 18 - (3 - プロピルシクロヘキシル) -
2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
18 - (3 - ブチルシクロヘキシル) - 16 - メ
チル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

18 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7,
19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂

18 - (3 - エチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7,
19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂

18 - (3 - プロピルシクロヘキシル) - 2, 5, 6,
7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂

18 - (3 - ブチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7,
19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂

18 - (3, 3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2, 5,
6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂

18 - (2, 6 - ジメチルシクロヘキシル) - 2, 5,
6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂

16-メチル-18-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16-メチル-18-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16-メチル-18-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

18-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-18-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

18-(3-エチルシクロヘキシル)-16,16-ジメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

1,6,16 - ジメチル - 18 - (3 - プロピルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
 18 - (3 - プチルシクロヘキシル) - 1,6,16 - ジメチル - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
 1,6,16 - ジメチル - 18 - (3,3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
 1,6,16 - ジメチル - 18 - (2,6 - ジメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
 1,6,16 - ジメチル - 18 - (2,4,6 - トリメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

PGI₂

1,7,17 - ジメチル - 18 - (2,6 - ジメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

1,7,17 - ジメチル - 18 - (2,4,6 - トリメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

19 - シクロペンタール - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

19 - (2 - メチルシクロペンタール) - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

19 - (3 - メチルシクロペンタール) - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

18 - シクロヘキシル - 1,7,17 - ジメチル - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

1,7,17 - ジメチル - 18 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

18 - (3 - エチルシクロヘキシル) - 1,7,17 - ジメチル - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

1,7,17 - ジメチル - 18 - (3 - プロピルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

18 - (3 - プチルシクロヘキシル) - 1,7,17 - ジメチル - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

1,7,17 - ジメチル - 18 - (3,3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン

19 - (2,5 - ジメチルシクロペンタール) - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

19 - (3,4 - ジメチルシクロペンタール) - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

19 - シクロペンタール - 1,6 - メチル - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

16 - メチル - 19 - (2 - メチルシクロペンタール) - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

16 - メチル - 19 - (3 - メチルシクロペンタール) - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

16 - メチル - 19 - (2,5 - ジメチルシクロペンタール) - 2,5,6,7,20 - ペンタノール - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI₂

16-メチル-19-(3,4-ジメチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-シクロペンタル-16,16-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(2-メチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(3-メチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(2,5-ジメチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(3,4-ジメチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-エチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-ブチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-シクロペンタル-17,17-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(2-メチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(3-メチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(2,5-ジメチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(3,4-ジメチルシクロペンタル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-シクロヘキシル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-シクロヘキシル-16-メチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-19-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-エチルシクロヘキシル)-16-メチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-19-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-ブチルシクロヘキシル)-16-メチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-19-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-19-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-19-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-エチルシクロヘキシル)-16,16-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(3-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-エチルシクロヘキシル)-17,17-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-ブチルシクロヘキシル)-17,17-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4

16,16-ジメチル-19-(3-プロピルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-(3-ブチルシクロヘキシル)-16,16-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(2,6-ジメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-シクロヘキシル-17,17-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-イ

-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17,17-ジメチル-19-(2,4,6-トリメチルシクロヘキシル)-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

並びにこれらのメチルエステル、エチルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、フェニルエステル、ペンシルエステル、フェネチルエステル、シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリルメチルエステル、1-カルボメトキシエステル、フェナシルエステル、及びp-ブロモフェナシルエステルを挙げることができる。

R₃がC₆H₅-O-R₃である場合について列記すると

2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

2,5,6,7,20-ペンタノール-4,17-ジオキサ-

- 4,8 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 2,5,6,7 - テトラノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8
 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 20a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,17 -
 ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 20a, 20b - ジホモ - 2,5,6,7 - テトラノル
 - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニ
 レン PG I₂
 20a, 20b, 20c - トリホモ - 2,5,6,7 -
 テトラノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ -
 m - フェニレン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサ
 ノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェ
 ニレン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 2,5,6,7,20 - ペンタノル
 - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニ
 レン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,
 レン PG I₂
 16,16,18 - トリメチル - 2,5,6,7,20 - ペン
 タノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m -
 フェニレン PG I₂
 16,16,18 - トリメチル - 2,5,6,7 - テトラノ
 ル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェ
 ニレン PG I₂
 16,16,18,18 - テトラメチル - 2,5,6,7,20
 - ペンタノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ
 - m - フェニレン PG I₂
 2,5,6,7,20 - ペンタノル - 4,18 - ジオキサ -
 4,8 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 2,5,6,7 - テトラノル - 4,18 - ジオキサ - 4,8
 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 20a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,18 -
 ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 20a, 20b - ジホモ - 2,5,6,7 - テトラノル
 - 4,18 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニ
 17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン
 PG I₂
 16,16 - ジメチル - 20a - ホモ - 2,5,6,7 -
 テトラノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ -
 m - フェニレン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 20a, 20b - ジホモ -
 2,5,6,7 - テトラノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8
 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 20a, 20b, 20c -
 トリホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,17 - ジオ
 ヲキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 18 - メチル - 2,5,6,7,20 - ペンタノル - 4,
 17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン
 PG I₂
 18 - メチル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,17 -
 ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 18,18 - ジメチル - 2,5,6,7,20 - ペンタノル
 - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニ
 レン PG I₂
 20a, 20b, 20c - トリホモ - 2,5,6,7 -
 テトラノル - 4,18 - ジオキサ - 4,8 - インタ -
 m - フェニレン PG I₂
 20a, 20b, 20c, 20d - テトラホモ -
 2,5,6,7 - テトラノル - 4,18 - ジオキサ - 4,8
 - インタ - m - フェニレン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 2,5,6,7,20 - ペンタノル
 - 4,18 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニ
 レン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,
 18 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン
 PG I₂
 16,16 - ジメチル - 20a - ホモ - 2,5,6,7 -
 テトラノル - 4,18 - ジオキサ - 4,8 - インタ -
 m - フェニレン PG I₂
 16,16 - ジメチル - 20a, 20b - ジホモ -
 2,5,6,7 - テトラノル - 4,18 - ジオキサ - 4,8

- インタ - m - フェニレン PG I₂

16, 16 - ジメチル - 20 a, 20 b, 20 c -
トリホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 18 - ジオ
キサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

16, 16 - ジメチル - 20 a, 20 b, 20 c,
20 d - テトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4,
18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン
PG I₂

2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 19 - ジオキサ - 4, 8
- インタ - m - フェニレン PG I₂

20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 19 -
ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

20 a, 20 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル
- 4, 19 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
レン PG I₂

16, 16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4,
19 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン
PG I₂

ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ -
m - フェニレン PG I₂

17 - (2 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7,
18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (3 - メチルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7,
18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (2, 5 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5,
6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキ
サ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (3, 4 - ジメチルシクロペンチル) - 2, 5,
6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキ
サ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 -
ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ -
m - フェニレン PG I₂

17 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7,

16, 16 - ジメチル - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 -
テトラノル - 4, 19 - ジオキサ - 4, 8 - インタ -
m - フェニレン PG I₂

16, 16 - ジメチル - 20 a, 20 b - ジホモ -
2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 19 - ジオキサ - 4, 8
- インタ - m - フェニレン PG I₂

20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 20 -
ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

20 a, 20 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル
- 4, 20 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
レン PG I₂

16, 16 - ジメチル - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 -
テトラノル - 4, 20 - ジオキサ - 4, 8 - インタ -
m - フェニレン PG I₂

16, 16 - ジメチル - 20 a, 20 b - ジホモ -
2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 20 - ジオキサ - 4, 8
- インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - シクロペンチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 -

18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (4 - エチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7,
18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (4 - プロピルシクロヘキシル) - 2, 5, 6,
7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ
- 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (4 - ブチルシクロヘキシル) - 2, 5, 6, 7,
18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 2, 5,
6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキ
サ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (2, 6 - ジメチルシクロヘキシル) - 2, 5,
6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキ
サ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (2, 4, 6 - トリメチルシクロヘキシル) -

2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジ
 オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - シクロペンテル - 16, 16 - ジメチル - 2,
 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオ
 キサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - (2 - メチルシクロペンテル) - 16, 16
 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル
 - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
 レンPGI₂
 17 - (3 - メチルシクロペンテル) - 16, 16
 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル
 - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
 レンPGI₂
 17 - (2, 5 - ジメチルシクロペンテル) - 16,
 16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタ
 ノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
 ニレンPGI₂
 17 - (3, 4 - ジメチルシクロペンテル) - 16,

17 - (4 - プチルシクロヘキシル) - 16, 16
 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル
 - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
 レンPGI₂
 17 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 16,
 16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタ
 ノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
 ニレンPGI₂
 17 - (2, 6 - ジメチルシクロヘキシル) - 16,
 16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタ
 ノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
 ニレンPGI₂
 17 - (2, 4, 6 - トリメチルシクロヘキシル) -
 16, 16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘ
 プタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m
 - フェニレンPGI₂
 17 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタ
 ノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ

16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタ
 ノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
 ニレンPGI₂
 17 - シクロヘキシル - 16, 16 - ジメチル - 2,
 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオ
 キサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 16, 16
 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル
 - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
 レンPGI₂
 17 - (4 - エチルシクロヘキシル) - 16, 16
 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル
 - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
 レンPGI₂
 17 - (4 - プロピルシクロヘキシル) - 16, 16
 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル
 - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
 レンPGI₂

フェニレンPGI₂
 17 - (2 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,
 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8
 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - (3 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,
 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8
 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,
 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8
 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - (2 - プロモフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,
 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8
 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - (3 - プロモフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,
 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8
 - インタ - m - フェニレンPGI₂
 17 - (4 - プロモフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,
 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₁

17 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₃

17 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₄

17 - (2 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₅

17 - (3 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₆

17 - (4 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

ンタ - m - フェニレン PG I₁

18 - (3 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₂

18 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₃

18 - (2 - プロモフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₄

18 - (3 - プロモフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₅

18 - (4 - プロモフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₆

18 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

- インタ - m - フェニレン PG I₁

17 - (2 - メトキシフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₂

17 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 5, 6, 7, 18,

19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4, 8

- インタ - m - フェニレン PG I₃

17 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2,

5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオ

キサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₄

17 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2,

5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオ

キサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₅

18 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル

- 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ

レン PG I₆

18 - (2 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₁

18 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₂

18 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₃

18 - (2 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₄

18 - (3 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₅

18 - (4 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ - m - フェニレン PG I₆

18 - (2 - メトキシフェニル) - 2, 5, 6, 7, 19,

20 - ヘキサノル - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - イ

ンタ-m-フェニレンPGI₂

18-(4-メトキシフェニル)-2,5,6,7,19,

20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ

ンタ-m-フェニレンPGI₂

18-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,

5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ

-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,

5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ

-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

19-フェニル-2,5,6,7,20-ペンタノ

ル-4,19-ジオキサ-4,8-インタ-m

-フェニレンPGI₂

20-フェニル-2,5,6,7-ナトラノル-4,20

-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-17-フェニル-2,5,6,7,

18,19,20-ヘプタノル-4,17-ジオキサ-

4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(4-ブロモフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(2-フルオロフェニル)-16,16-ジ
メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(3-フルオロフェニル)-16,16-ジ
メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(4-フルオロフェニル)-16,16-ジ
メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(2-クロロフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(3-クロロフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(4-クロロフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(2-ブロモフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(3-ブロモフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

16,16-ジメチル-17-(2-メチルフェニ
ル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

16,16-ジメチル-17-(3-メチルフェニ
ル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

16,16-ジメチル-17-(4-メチルフェニ
ル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

16,16-ジメチル-17-(2-メトキシフェ
ニル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

16,16-ジメチル-17-(4-メトキシフェ
ニル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4,

17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

17-(3-トリフルオロメチルフェニル)-
16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
キサノール-4,17-ジオキサ-4,8-インタ-m
-フェニレンPGI₂

17-(4-トリフルオロメチルフェニル)-
16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
キサノール-4,17-ジオキサ-4,8-インタ-m
-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-18-フェニル-2,5,6,7,
19,20-ヘキサノール-4,18-ジオキサ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(2-クロロフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-
ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
18-(3-クロロフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-

-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
18-(4-フルオロフェニル)-16,16-ジ
メチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18
-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
16,16-ジメチル-18-(2-メチルフェニ
ル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-
ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
16,16-ジメチル-18-(3-メチルフェニ
ル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-
ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
16,16-ジメチル-18-(4-メチルフェニ
ル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-
ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
16,16-ジメチル-18-(2-メトキシフェ
ニル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18
-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
16,16-ジメチル-18-(4-メトキシフェ
ニル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18

ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(4-クロロフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-

ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(2-プロモフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-

ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(3-プロモフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-

ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(4-プロモフェニル)-16,16-ジメ
チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-

ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(2-フルオロフェニル)-16,16-ジ
メチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18-

-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(3-フルオロフェニル)-16,16-ジ
メチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4,18

-ジオキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

18-(3-トリフルオロメチルフェニル)-

16,16-ジメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサ
ノール-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂

18-(4-トリフルオロメチルフェニル)-

16,16-ジメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサ
ノール-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂

16,16-ジメチル-19-フェニル-2,5,6,7,
20-ペンタノール-4,19-ジオキサ-4,8-イ
ンタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20-フェニル-2,5,6,7
-テトラノール-4,20-ジオキサ-4,8-インタ
-m-フェニレンPGI₂

並びにこれらのメチルエステル、エチルエス
テル、ブチルエステル、イソブチルエステル、フェ
ニルエステル、ベンジルエステル、フェネチルエ

ステル、シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリルメチルエステル、1-カルボメトキシエステル、フェニシルエステル、及びp-プロモフェニシルエステル等を挙げることができる。

(以下余白)

R_3 が $-C_1H_2C\equiv C-R_0$ である場合について列記すると、

2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

20a, 20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

20a, 20b, 20c-トリホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-20a, 20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-20a, 20b, 20c, 20d, 20e-ペンタホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノール-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

エニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a,20b,20c-トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a,20b,20c,20d,20e-ペンタホモ-2,5,6,7-テトラノル-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

20a,20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

ロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16-メチル-20a,20b,20c-トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16-メチル-20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16-メチル-20a,20b,20c,20d,20e-ペンタホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

サ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

20a,20b,20c-トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

20a,20b,20c,20d,20e-ペンタホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16-メチル-20a,20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a,20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a,20b,20c-トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a,20b,20c,20d,20e-ペンタホモ-2,5,6,7-テトラノル-19,19,20,20-テトラデヒドロ-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

並びにこれらのメチルエステル、エチルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、フェニル

エステル、ベンジルエステル、フエネチルエステル、シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエステル、シクロヘプシルメチルエステル、フリルメチルエステル、1-カルボメトキシエステル、フエナシルエステル、及びp-ブロモフエナシルエステル等の化合物を挙げることができる。

Xが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である場合を列記すると、
 2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

レンPGI₂

16,16,17-トリメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 17,17-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 18,18-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 15-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 17-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

フェニレンPGI₂

17-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4,18-ジオキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-4,18-ジオキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4,18-ジオキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-

1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
レンPGI₂

1 5 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0

- ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ -
4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オ
クタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8
- インタ - m - フェニレンPGI₂

1 7 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタ
ノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 -
インタ - m - フェニレンPGI₂

1 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, ^{16,}7, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 5 - (4 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 5 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6,

1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 -
ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 7 - フェニル - 2, 5, 6, 7,

1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 5 - シクロペンチル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,

1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 5 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,

1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 6 - シクロペンチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- オクタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ
- 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 6 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- オクタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ
- 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 7 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 -

1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3,
1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン
PGI₂

1 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2,
5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オ
キサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェ
ニレンPGI₂

1 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6,

1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3,
1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン
PGI₂

1 5 - (3 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 5 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 6 - メチル - 1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8,

ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ -
4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メチル - 2, 5, 6, 7,

1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

1 7 - シクロヘキシル - 1 6, 1 6 - ジメチル - 2,
5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ -
1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
レンPGI₂

並びにこれらのメチルエステル、エチルエステル、
ブチルエステル、イソブチルエステル、フェニル
エステル、ベンジルエステル、フェネチルエステ
ル、シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエ
ステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリル
メチルエステル、1 - カルボメトキシエステル、
フエナシルエステル、及び p - プロモフエナシル
エステル等を得ることができる。

R₁ が -C≡C-COOR₄ である場合を列記すると、

2, 5, 6, 7 - テトラノール - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒド
ロ - 18 - オキサ - 4, 8 - インデン - 10 - フェニレン
シ PG I.

16-メチル-16-フエノキシ-2,5,6,7,17,
18,19,20-オクテノル-3,3,4,4-テトラデ
ヒドロ-4,8-インダ-*m*-フェニレンPG₁

15-(2-クロロフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,
19,20-ノナフル-3,3,4,4-テトラアヒドロ
-4,8-インタ- α -フェニレンPGI₂

15 - (2 - メチルフエニル) - 2, 5, 6, 7, 11, 16, 17,
18, 19, 20 - ノナフル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒ
ドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PQI;

16 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタ
ノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ
- m - フェニレン PG I₂

- 16-メチル-17-フェニル-2,5,6,7,18,
19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒド
ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-18-フェニル-2,5,6,7,19,20
-ヘキサノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-16-フェニル-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-
4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16,16-ジメチル-17-フェニル-2,5,6,7,18,
19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒド
ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16,16-ジメチル-18-フェニル-2,5,6,7,19,
20-ヘキサノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-
4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 15-シクロペンチル-2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-
インタ-m-フェニレンPGI₂
- 18-シクロヘキシル-2,5,6,7,19,20-ヘキ
サノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-イン
タ-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-16-シクロペンチル-2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒド
ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16,16-ジメチル-17-シクロペンチル-2,5,
6,7,19,20-ヘキサノル-3,3,4,4-テトラデヒ
ドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-16-シクロヘキシル-2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒド
ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16,16-ジメチル-17-シクロヘキシル-2,5,
6,7,19,20-ヘキサノル-3,3,4,4-テトラデヒド
ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4,18,18,19,19
-オクタデヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂
- 16-シクロペンチル-2,5,6,7,17,18,19,
20-オクタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-
4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 17-シクロペンチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
プタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-イ
ンタ-m-フェニレンPGI₂
- 18-シクロペンチル-2,5,6,7,19,20-ヘキ
サノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-イン
タ-m-フェニレンPGI₂
- 15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16-シクロヘキシル-2,5,6,7,17,18,19,20
-オクタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18,19,20-
ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-
インタ-m-フェニレンPGI₂
- 20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4,
18,18,19,19-オクタデヒドロ-4,8-イン
タ-m-フェニレンPGI₂
- 20a, 20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル
-3,3,4,4,18,18,19,19-オクタデヒドロ-
4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 20a, 20b, 20c-トリホモ-2,5,6,7-
テトラノル-3,3,4,4,18,18,19,19-オクタ
デヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2,5,
6,7-テトラ^ル-3,3,4,4,18,18,19,19-オクタ
デヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4,
18,18,19,19-オクタデヒドロ-4,8-イン
タ-m-フェニレンPGI₂
- 16-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラ
ノル-3,3,4,4,18,18,19,19-オクタデヒド
ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-20a, 20b-ジホモ-2,5,6,7-
テトラノール-3,3,4,4,18,18,19,19-オクタ
アヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-メチル-20a, 20b, 20c-トリホ
モ-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4,18,18,
19,19-オクタアヒドロ-4,8-インタ-m-
フェニレンPGI₂

16-メチル-20a, 20b, 20c, 20d
-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4,
18,18,19,19-オクタアヒドロ-4,8-インタ
m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-3,
3,4,4,18,18,19,19-オクタアヒドロ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-
テトラノール-3,3,4,4,18,18,19,19-オクタ
アヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-

2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4,18,18,19,

19-オクタアヒドロ-4,8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a, 20b, 20c-
トリホモ-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4,18,
18,19,19-オクタアヒドロ-4,8-インタ-
m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-20a, 20b, 20c,
20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノール-3,
3,4,4,18,18,19,19-オクタアヒドロ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂

並びにこれらのメチルエステル、エチルエステル、
ブチルエステル、イソブチルエステル、フェニル
エステル、ベンジルエステル、フェネチルエステ
ル、シクロペンチルエステル、シクロヘキシルエ
ステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリル
メチルエステル、1-カルボメトキシエステル、
フェナシルエステル、及びp-プロモフェナシル

エステル等を挙げることができる。

R₁が-O-CH₂-CH₂-OHである場合を列記すると
3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,
6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-
m-フェニレンPGI₂

3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-20a
-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂

3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-16
-メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-3-アカルボキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ
ノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI₂

16,16-ジメチル-3-アカルボキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル
-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン

PGI₂

16,16-ジメチル-3-アカルボキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7,20-ペンタノール-4
-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-3-アカルボキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オ
キサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-3-アカルボキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テト
ラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニ
レンPGI₂

16,16-ジメチル-3-アカルボキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a, 20b-ジホモ-2,5,
6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-
m-フェニレンPGI₂

16,16-ジメチル-3-アカルボキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a, 20b, 20c-トリ
ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8

- インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 16, 16, 17 - トリメチル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 17, 17 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 18, 18 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 15 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 16 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 17
- メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 17
- メチル - 20a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16, 16 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 20 - ペンタノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16, 16 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16, 16 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 20a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 16 - フェノキシ - 2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20 - オク
- タノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 16, 16 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 16 - フェノキシ - 2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 15 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20 - ノナノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 16 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 17 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 15 - (2 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20 - ノナノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 15 - (4 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20 - ノナノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 15 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20 - ノナノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 15 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20 - ノナノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI_2
- 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 15 - (2 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 16, 17, 18,

1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ
- m - フェニレン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (3 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ
- m - フェニレン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (4 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ
- m - フェニレン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6
- メチル - 1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m -
フェニレン PG I₂
1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒ
ドロキシメチル - 1 7 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂

タノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
レン PG I₂
1 6 - シクロヘキシル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 1 6 - メチル - 2, 5, 6, 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン
タ - m - フェニレン PG I₂
1 7 - シクロヘキシル - 1 6, 1 6 - ジメチル - 3
- デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 5, 6,
7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8
- インタ - m - フェニレン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6
- メチル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラアヒドロ - 2,
5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ
- m - フェニレン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6
- メチル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラアヒドロ -
2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ
- 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂

1 5 - シクロペンチル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
ニレン PG I₂
1 5 - シクロヘキシル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
ニレン PG I₂
1 6 - シクロペンチル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -
オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
ニレン PG I₂
1 6 - シクロヘキシル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -
オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェ
ニレン PG I₂
1 7 - シクロヘキシル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプ

1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒ
ドロキシメチル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラアヒ
ドロ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4, 8
- インタ - m - フェニレン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 8,
1 8, 1 9, 1 9 - テトラアヒドロ - 2 0 a, 2 0 b,
2 0 c, 2 0 d - テトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラ
ノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレ
ン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 5,
6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒ
ドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2 0 a
- ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,
1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン
PG I₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6
- メチル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル -

4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ
m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘキサ
ノル-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-
インタ-m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル
-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ
m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4
-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-
m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オ
キサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-
フェニレンPGI₂

ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オ
キサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-
フェニレンPGI₂

1,8,18-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オ
キサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-
フェニレンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-
1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニ
レンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-
1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニ
レンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-17
-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-
1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニ

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テト
ラノル-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a, 20b-ジホモ-2,5,
6,7-テトラノル-4-オキサ-1,3,14-ジヒ
ドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a, 20b, 20c-トリ
ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-1,3,
14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16,
16,17-トリメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキ
サノル-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂

1,7,17-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
レンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-17
-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル
-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ
m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4,
18-ジオキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-イ
ンタ-m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18
-ジオキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8-インタ
-m-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テト
ラノル-4,18-ジオキサ-1,3,14-ジヒドロ
-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-18

- フェノキシ - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オク
タノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8
- インタ - m - フェニレンPGI₂
1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒ
ドロキシメチル - 1 6 - フェノキシ - 2, 5, 6, 7, 17,
1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノ
ナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8
- インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6
- フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタ
ノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4, - ジヒドロ - 4, 8 -
インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 7
- フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル
- 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - イン

3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (2 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (3 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (4 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6
- メチル - 1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ
- 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒ
ドロキシメチル - 1 7 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8,

タ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (2 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (4 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (3 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5
- (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5, 6,
7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ
1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニ
レンPGI₂

1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 -
ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
1 5 - シクロペンチル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ -
4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
1 5 - シクロヘキシル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ -
4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
1 6 - シクロペンチル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -
オクタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ -
4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
1 6 - シクロヘキシル - 3 - デカルボキシ - 3 -
ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -
オクタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ -
4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂

17-シクロヘキシル-3-アカルギキシ-3-
ヒドロキシメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプ
タノール-4-オキサ-1,3,14-ジヒドロ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂

16-シクロヘキシル-3-アカルギキシ-3-
ヒドロキシメチル-16-メチル-2,5,6,7,18,
19,20-ヘプタノール-4-オキサ-1,3,14-
ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

17-シクロヘキシル-1,6,16-ジメチル-3
-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,6,
7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-1,3,
14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

等を増やすことができる。

R₁が-C≡C-CH₂-OHである場合について列記す
ると

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,
6,7,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒド

PGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール
-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m
-フェニレンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-17
-メチル-2,5,6,7,20-ヘプタノール-3,3,4,4
-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-17
-メチル-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4-テ
トラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-17
-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール
-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m
-フェニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ

ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,
6,7-テトラノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-
4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-20a
-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4-テ
トラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
-メチル-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4-テ
トラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
-メチル-2,5,6,7,20-ヘプタノール-3,3,4,4
-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
-メチル-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,4-テ
トラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレン

ヒドロキシメチル-2,5,6,7,20-ヘプタノール-3,
3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノール-3,3,4,
4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニ
レンPGI₂

1,6,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
ドロキシメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テ
トラノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-イン
タ-m-フェニレンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,
6,7,20-ヘプタノール-18-オキサ-3,3,4,4
-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI₂

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,
6,7-テトラノール-18-オキサ-3,3,4,4-テ
トラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレン

PGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-20a
 -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-18-オキサ-
 3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-
 フェニレンPGI₁
 16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
 ドロキシメチル-2,5,6,7,20-ヘプタノール-18
 -オキサ-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-イ
 ンタ-m-フェニレンPGI₁
 16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
 ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノール-18-
 オキサ-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-イン
 タ-m-フェニレンPGI₁
 16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
 ドロキシメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テ
 ラノール-18-オキサ-3,3,4,4-テトラアヒ
 ドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₁
 3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16-

-フェニレンPGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
 - (2-メチルフェニル) - 2,5,6,7,16,17,18,
 19,20-ノナノール-3,3,4,4-テトラアヒ
 ドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₁
 3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
 - (3-フルオロフェニル) - 2,5,6,7,16,17,
 18,19,20-ノナノール-3,3,4,4-テトラア
 ヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₁
 3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
 - (2-クロロフェニル) - 2,5,6,7,16,17,18,
 19,20-ノナノール-3,3,4,4-テトラアヒ
 ドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₁
 16-メチル-3-アカルギキシ-3-ヒドロキ
 シメチル-16-フェニル-2,5,6,7,18,19,20
 -ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8
 -インタ-m-フェニレンPGI₁
 16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ

フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ペンタノール
 3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-
 フェニレンPGI₁

16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
 ドロキシメチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,
 19,20-ペンタノール-3,3,4,4-テトラアヒ
 ドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
 -フェニル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
 ナノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-イン
 タ-m-フェニレンPGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
 -フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタ
 ノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ
 -m-フェニレンPGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-17
 -フェニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール
 -3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m

ドロキシメチル-17-フェニル-2,5,6,7,18,
 19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒ
 ドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
 -シクロペンチル-2,5,6,7,16,17,18,19,20
 -ノナノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-
 インタ-m-フェニレンPGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-15
 -シクロヘキシル-2,5,6,7,17,18,19,20-
 ノナノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-イ
 ンタ-m-フェニレンPGI₁

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
 -シクロペンチル-2,5,6,7,17,18,19,20-
 オクタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-
 インタ-m-フェニレンPGI₁

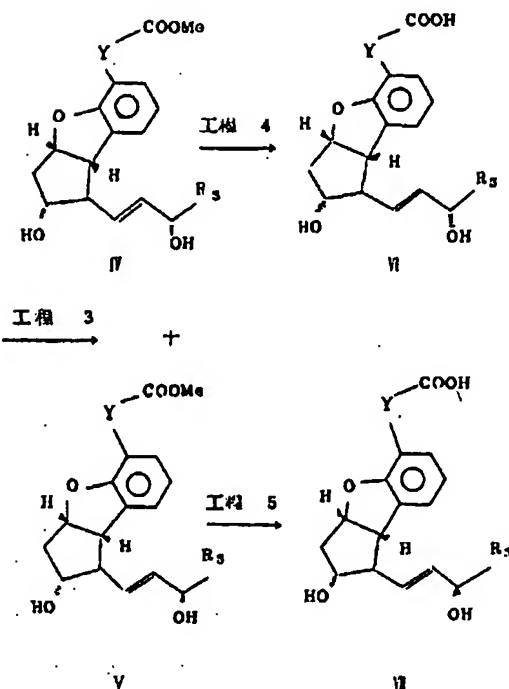
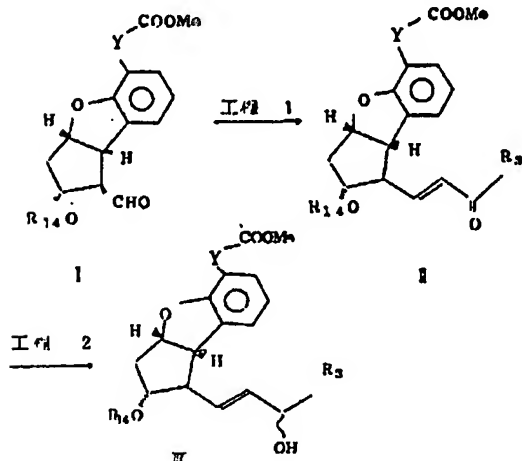
3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
 -シクロヘキシル-2,5,6,7,17,18,19,20-
 オクタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-

インタ-m-フェニレンPGI₂
 3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-17
 -シクロヘキシル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプ
 タノル-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-イン
 タ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-3-アカルギキシ-3-ヒドロキ
 シメチル-16-シクロヘキシル-2,5,6,7,18,
 19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラアヒド
 ロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
 ドロキシメチル-16-シクロヘキシル-2,5,6,
 7,18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラ
 アヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-3-アカルギキシ-3-ヒドロキ
 シメチル-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4,18,
 18,19,19-オクタアヒドロ-4,8-インタ-
 m-フェニレンPGI₂
 16-メチル-3-アカルギキシ-3-ヒドロキ

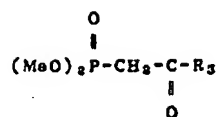
シメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル
 -3,3,4,4,18,18,19,19-オクタアヒドロ-
 4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
 ドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,
 4,18,18,19,19-オクタアヒドロ-4,8-イ
 ンタ-m-フェニレンPGI₂
 16,16-ジメチル-3-アカルギキシ-3-ヒ
 ドロキシメチル-20a, 20b, 20c, 20d
 -テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4,
 18,18,19,19-オクタアヒドロ-4,8-インタ-
 m-フェニレンPGI₂
 を挙げる事ができる。

(以下空白)

本発明の化合物のうち、R₁が-OCH₂COOH、
 -OCH₂COOMe、-C≡C-COOH又は-C≡C-COOMe
 であり、R₂が水素である化合物は下記反応式1
 に示す工程によって製造することができる。
 反応式1の工程においてYはOCH₂又はC≡Cを
 示し、R₁₄はアセチル基又はベンゾイル基を示
 す。



上記反応式 1 中、工程 1 は式 I のアルデヒドを一般式



(式中 R_3 は前記定義に同じ) のホスホン酸ジメチルのナトリウム塩又はカリウム塩と反応させることにより容易に達成できる。この反応は通常ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンなどのようなエーテル系の溶媒中で実施される。通常はジメトキシエタン又はテトラヒドロフランを用いれば十分好ましい結果が得られる。

工程 2 は式 I の α 、 β -不飽和ケトンを選択して式 I のアリールアルコール体を得る工程である。還元の目的には、 α 、 β -不飽和ケトン I の炭素-炭素二重結合は還元しないでケトン部分のみを選択的に還元できる還元剤が使用される。このよ

られる。一般に、この還元剤系を用いて工程 2 を実施する場合は 0°C が特に好ましい。

工程 2 の実施後、通常化合物 II は 15 α 体と β 体の異性体である 15 β 体の混合物として得られる。化合物 II はこれらの異性体混合物のまま工程 3 の原料として用いられる。

工程 3 は化合物 II のアセチル基又はベンゾイル基を除去する工程である。この目的のためにはいわゆるエステル交換の技術が応用される。通常この目的のためには、化合物 II をメタノールに溶解し、ついで無水の炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドなどのような塩基を触媒量加える。反応温度は -30°C から 80°C の範囲から適宜選択されるが、通常は室温で十分好ましい反応速度が得られる。

工程 3 の終了後 15 α 体 IV と 15 β 体 V はカラムクロマトグラフィーの技術によつて分離される。このためには通常シリカゲルを担体とし酢酸エテ

ルを還元剤としては、水素化ホウ素酸塩 ~~を~~

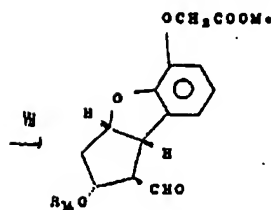
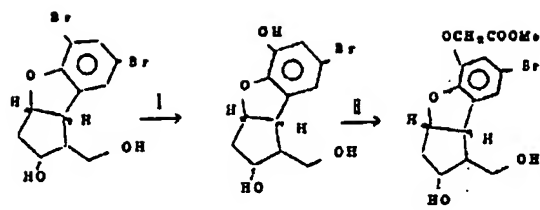
($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$)、アルミニウムイソプロポキシドで代置されるアルミニウムアルコキシド、水素化リチウムアルミニウムとビスフェノールの組合せ、水素化ホウ素ナトリウムと三塩化セリウムの組合せ、ジイソブチルアルミニウム (2,6-ジメチルフェノキシド) 等が好ましく用いられる。通常の実施には水素化ホウ素ナトリウムと三塩化セリウムを組合せて用いれば十分好ましい結果が得られる。この場合にはメタノールが最も好ましい溶媒として用いられる。水素化ホウ素酸塩や有機アルミ系還元剤を用いる場合には、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのようなエーテル系の溶媒が好ましく用いられる。

工程 2 の反応は通常 -110°C から 110°C の範囲の温度で適宜実施されるが、水素化ホウ素ナトリウム/三塩化セリウム系還元剤を使用する場合には -10°C から室温の範囲の温度が好ましく用い

れる。一般に、この還元剤系を用いて工程 2 を実施する場合は 0°C が特に好ましい。

工程 4 及び工程 5 はそれぞれ式 IV 及び V のエステルの加水分解の工程である。通常この目的のためには化合物 IV 又は V を含水メタノール、含水エタノールのような含水アルコール系溶媒、含水ジオキサン、含水テトラヒドロフランのような含水エーテル系溶媒中で塩基と反応させればよい。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような無機塩基が好ましく用いられる。反応温度は -20°C から 150°C の範囲から適宜選択されるが通常室温で十分好ましい反応速度が得られる。

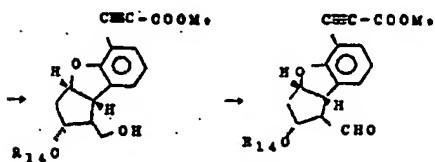
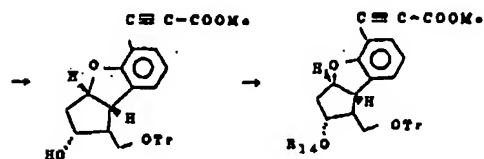
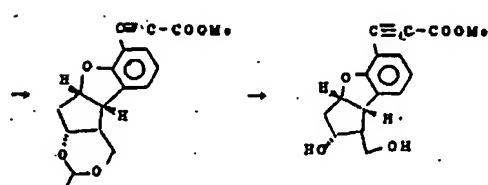
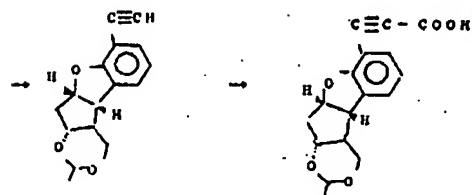
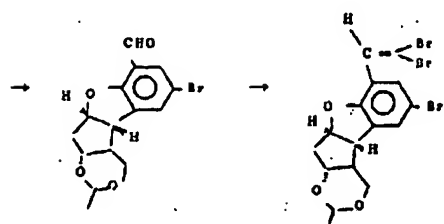
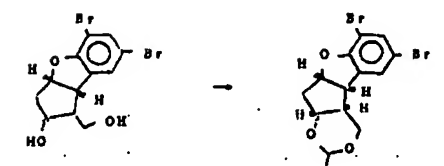
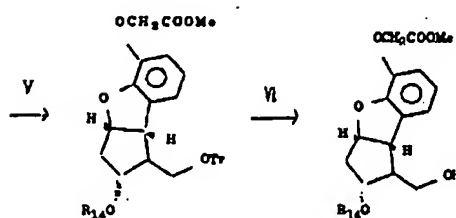
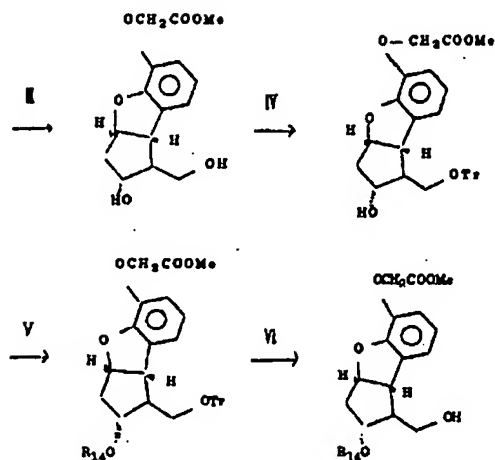
反応式 1 中一般式 I で示される出発化合物のうち、Y が OCH_3 であるものは下記反応式 2 (R_1 は前記定義に同じ) によつて製造することができる。実施のための詳細は後記参考例に述べられている。



反応式 2

反応式 1 の一般式 1 の化合物で Y が $C \equiv C$ である化合物は下記反応式 3 に示す工程によって製造することができる。R₁₄ の定義は先に同じ。実施例のための詳細は後記参考例に述べられている。

(以下余白)



反応式 3

本発明の化合物のうち、 R_1 が $-Y-COOR_4$ (Y は前記定義と同じ)であり、 R_4 が水素又は陽イオンでない場合、すなわち R_4 がエステル残基である場合の化合物は、相当する R_4 が水素であるカルボン酸をエステル化することによつて製造できる。エステル化方法は種々知られているが、ジアルカンを作用させる方法、カルボン酸の銀塩又は第三級アミン塩に活性ハロゲン化物を作用させる方法、混合酸無水物法等が本発明化合物の製造には特に好ましく用いられる。

ジアルカンを用いる第一の方法では、カルボン酸とジアルカンとを溶媒中で接触させることで容易に目的物を得ることができる。ジアルカンとしてはジアルメタン、ジアルエタン、ジアルプロパン、ジアルブタン等をあげることができるが、勿論これらに限定されない。

第二の方法では、通常カルボン酸の銀塩又は第三級アミン塩をジメチルホルムアミド、アセトニ

プロパノール、ブタノール、オクタノール、デカノール、イソプロパノール、2-エチルヘキサノール、ベンジルアルコール、p-プロモベンジルアルコール、フェネチルアルコール、シクロペンチルアルコール、シクロペンチルメチルアルコール、シクロヘキサノール、シクロヘキシルメチルアルコール、2-メトキシエタノール、2-(2-メトキシエトキシ)エタノール、ヒドロキシ酢酸メチルエステル、乳酸エチルエステル、γ-ヒドロキシ酪酸メチルエステル、2-ブテン-1-オール、2-ペンテン-1-オール、1,3-ジ-(O)-メチルグリセリン、1,3-ジブチルグリセリン、フェノール、p-プロモフェノール、p-フルオロフェノール、m-クロロフェノール、m-フルオロフェノール、3,4-ジクロロフェノール、p-(トリフルオロメチル)フェノール、p-メチルフェノール、3,4-ジメチルフェノール、p-メトキシフェノール、4-フェノキシ

トリルなどのようなアプロテックな極性溶媒中で活性ハロゲン化物と反応させることにより実施される。活性ハロゲン化物の例としては、塩化ベンジル、臭化ベンジル、臭化p-プロモベンジル、臭化p-メトキシベンジル、臭化p-フェニルベンジル、フェナシルプロミド、p-プロモフェナシルプロミド、p-ニトロフェナシルプロミド、α-ベンゾイルフェナシルプロミド等をあげることができるが勿論これらに限定されない。

第三の混合酸無水物法は最も適用範囲が広く本発明のエステル化合物の大半はこの方法によつて製造される。この方法では、まずカルボン酸の塩をクロロ炭酸エチル、塩化ビバロイル、又はp-トルエンスルホン酸塩化物と反応させて混合酸無水物を生成させ、ついで過剰量のアアルコール R_4OH (R_4 は前記定義と同じであるが、水素、陽イオンではない)を加えて加熱すればよい。アルコールの具体例をあげると、メタノール、エタノール、

フェノール、p-ベンゾイルアミノフェノール等をあげることができるがこれに限定されることはない。

本発明の化合物のうち R_1 が $-Y-CON\begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ (Y , R_5 , R_6 は前記定義と同じ)であらわされる化合物は本発明の化合物中 R_1 が $-Y-COOH$ (Y は前記定義と同じ)である化合物をアミド化することによつて得られる。

このために R_1 が $-Y-COOH$ (Y は前記定義と同じ)である本発明の化合物に第三級アミンを反応させてカルボン酸の第四級アンモニウム塩とし、ついでクロロ炭酸エチル又はp-トルエンスルホン酸塩化物と反応させて混合酸無水物とし、ついで式 $\begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix} > NH$ であらわされるアミンを加えて加熱する。アミンとして具体的な例をあげれば、アンモニア、N-メチルアミン、N-エチルアミン、N-ブチルアミン、N,N-ジメチルアミン、N,N-ジエチルアミン、アニリン、p-プロモアニ

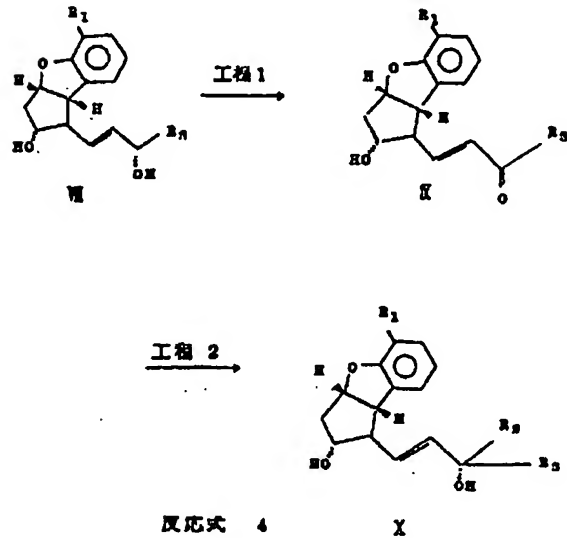
リン、シクロヘキシルアミン、シクロペンチルアミン、N-ベンジルアミン、フェニルアミン、モルホリン、ピペリジン等をあげることができるがこれらに限定されない。

本発明の化合物のうち、 R_1 が $-Y-CH_2OH$ (Y は前記定義と同じ)である化合物は、本発明の化合物のうちの R_1 が $-Y-COOCH_3$ (Y は前記定義と同じ)である化合物を金属水素化物で還元することにより製造することができる。金属水素化物としては水素化リチウムアルミニウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましく用いられるが、これらに限定されない。水素化ジイソブチルアルミニウムを用いる場合には、通常トルエンのような炭化水素を溶媒として $-78^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ の範囲の温度で還元すればよい。水素化リチウムアルミニウムを用いる場合には、エーテル又はテトラヒドロフランのようなエーテル系の溶媒が好ましく用いられる。

を相当する式Ⅱの α 、 β -不飽和ケトンに酸化する工程であり、このためには通常一般式Ⅱの化合物を二酸化メタン中で活性二酸化マンガンのように酸化すればよい。

工程-2は式Ⅱで表わされるケトンのアルキル化工程であるが、このためには一般式Ⅱのケトンに適当に過剰量のアルキル化剤と反応させればよい。アルキル化剤としては R_2MgCl 、 R_2MgBr 又は RLi が通常好ましく用いられる。さらに好ましくはこれらのアルキル化剤と無水三塩化セリウムとから得られる錯体が用いられる。反応は $-78^{\circ}C$ ～室温の範囲の温度で適宜実施すればよいが、通常は試薬とケトンを $-78^{\circ}C$ で混合し、徐々に室温まで温度を上昇させる方法が採用される。一般式Ⅱにおいて R_1 が $-Y-COOR_4$ (Y は前記定義と同じであり、 R_4 は陽イオン又は水素ではない)である場合には、反応式1の工程4と同様に加水分解することにより R_1 が $-Y-COOH$ (Y

本発明の化合物のうち、 X が $-CH=CH-$ であり、 R_2 が水素でない化合物は下記反応式4に示す工程を実施することによって製造できる。



反応式4の工程-1は式Ⅱのアリルアルコール

は前記定義と同じ)である一般式Ⅱの化合物に変換できる。

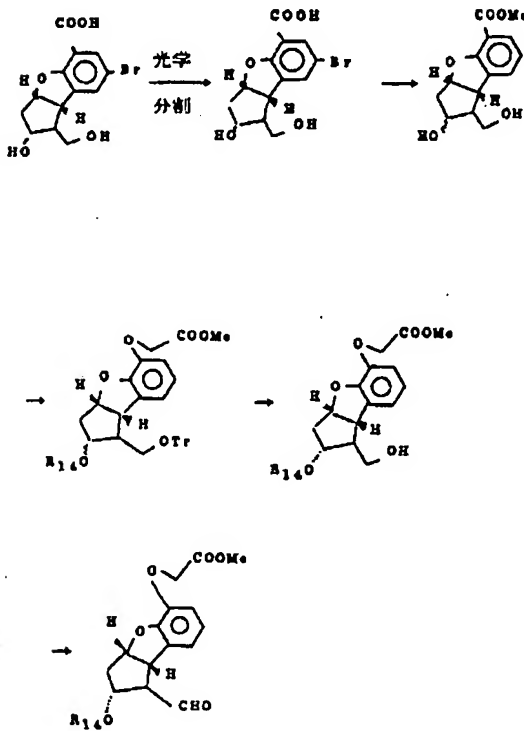
本発明の化合物のうち、 R_1 が $-OCH_2COOR_4$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、又は $-OCH_2CON \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ (R_4 、 R_5 、 R_6 は前記定義と同じ)であり、 X が $-CH_2CH_2-$ である化合物は、相当する X が $-CH=CH-$ である化合物を水素添加することによって製造できる。この目的のためには、 X が $-CH=CH-$ である化合物をパラジウム、パラジウム/炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒によって水素すればよいが、通常は金担パラジウム又は活性炭担パラジウムが好ましく用いられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、酢酸エチル等が通常好ましく用いられるが、勿論これに限定されるものではない。

本明細書中で本発明の個々の化合物は光学活性体の構造式をもつて示されているが、この一般式はd体、l体及びd,l体をも含むものとする。

又、反応式中の式も光学活性体の一方についての構造式で示されているが、これらの工程はd体、l体及びdl体について全く同様に適用できるものである。

反応式1の工程をd体について実施した場合、ラセミ体として得られる式IV、式V又は式VIの化合物は光学活性のカラムクロマトグラフィーの技術によって容易にそのd体及びl体に分離できる。

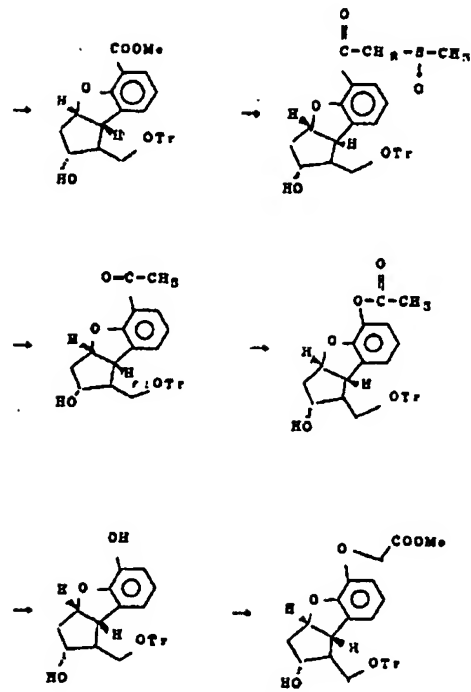
一般式I中でYが $-\text{OCH}_3-$ である光学活性化合物が望まれる場合には下記反応式5が用いられる。反応式5の各工程の詳細は後述の参考例に示す。



反応式 5

本発明の化合物は強力な血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用、血管拡張作用、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜細胞保護作用、気管支筋弛緩作用、黄体退行作用、子宮筋収縮作用等の薬理作用を有している。

本発明の化合物はその強力な血小板凝集抑制作



用、血小板粘着抑制作用、血管拡張作用を有しているため、高血圧症、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の虚血性脳疾患、TIA、末梢循環障害（ペーリジャー氏病、レイノー病、ベーテット病、血栓性血小板減少性紫斑病、動脈硬化、肝・腎障害等）アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、糖尿病に併発する血小板機能障害、網膜血管閉塞症、高脂血症、振動病等の治療と予防に有効である。

この目的のためには、通常静脈注射、筋注、筋注、経皮、皮下又は経口で本発明の化合物が投与できる通常経口又は直腸投与の例には $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \sim 10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ の範囲で1日1～4回にわけて投与される。点滴静注又は筋注の場合には $0.1 \text{ ng}/\text{kg}/\text{分} \sim 1 \text{ r}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲で投与すれば好ましい結果が得られる。通常の静注、筋注、皮下注の場合には $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日} \sim 10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ の範囲で1日1～4回にわけて投与する。これらの投与の場合、その投与量は上記の範囲か

ら患者の年齢、性別、状態及び薬剤の投与回数等を考慮して選択される。経皮的に投与する場合、その投与量は剤型によつて変化するが、体重kg当りの1日の吸収量が $0.001 \mu g/kg \sim 10 mg/kg$ になるように調節される。

本発明の化合物は血小板の保存の目的のために使用できる。この目的のためには血小板濃縮液1ml当り本発明の化合物 $0.01 \mu g \sim 1 \mu g$ が加えられる。

本発明の化合物は、人工心肺、人工腎臓、人工肝臓、人工弁、人工血管使用時の血小板の凝集又は粘着の防止の目的に有効である。この目的のためには、経口剤又は注射剤の剤型で使用する。経口投与の場合には $0.01 \mu g/kg \sim 10 mg/kg$ の本発明の化合物が有効な結果を与える。人工臓器への血液流入回路の導入口に点滴の形で投与する方法も有効であり、この際 $0.1 \mu g/kg/分 \sim 1 mg/kg/分$ の投与速度で投与される。

本発明の化合物は哺乳動物(馬、牛、豚、羊など)の性周期の同調の目的に有用である。この目的のためには、通常 $0.01 \mu g/kg \sim 10 mg/kg$ の本発明の化合物を経口、経膈又は筋注投与すればよい。

本発明の化合物は鼻粘膜の充血の除去の目的に有効である。この目的のためには $10 \mu g/ml \sim 10 mg/ml$ の溶液をエアロゾルの形で投与するか、 $0.1 \mu g/ml \sim 1 mg/ml$ の軟膏、ローション剤、リニメント剤の形で局所投与すればよい。

本発明の化合物は、肝炎、腎炎の症状の改善に有効である。この目的のためには、 $0.01 \mu g/kg \sim 1 mg/kg$ の本発明の化合物を経口又は静注で投与すればよい。

本発明の化合物は癌の転移防止の目的に有用である。この目的のために $0.01 \mu g/kg/日 \sim 1 mg/kg/日$ の本発明の化合物を1日当り1～4回にわけて経口又は静注投与すればよい。本発明の

本発明の化合物は、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、慢性胃炎、非ステロイド性消炎鎮痛薬等の薬剤によつて引き起される消化器疾患等の予防と治療の目的に有効である。この目的で本発明の化合物を経口又は静注投与する場合、 $0.01 \mu g/kg/日 \sim 1 mg/kg/日$ の範囲から適当な投与量が選択される。投与回数は通常1～4回/日が適切である。

本発明の化合物は喘息、気管支炎、肺炎等の疾病時の呼吸の改善のために有効である。この目的のためには $0.001 \mu g/kg \sim 1 mg/kg$ の本発明の化合物を経口又は吸入の剤型で投与すればよい。

本発明の化合物は、障膜の促進、子宮収縮の弛緩と軟化の目的に有効である。この目的のためには経口、経膈、又は点滴静注の形で投与するのが好ましい。経口又は経膈投与の場合には $0.01 \mu g/kg \sim 5 mg/kg$ の本発明の化合物を投与すればよい。点滴静注の際は $0.1 \mu g/kg/分 \sim 1 \mu g/kg/分$ の速度で薬剤を投入すればよい。

化合物は点滴静注の形で投与してもよく、この場合は $0.1 \mu g/kg/分 \sim 100 \mu g/kg/分$ の速度で本発明の化合物を投与すればよい。

本発明の化合物は消炎・鎮痛の目的に有用である。この目的のためには $0.01 \mu g/kg/日 \sim 1 mg/kg/日$ の量で、経口もしくは静注投与すればよい。

本発明の化合物は、澱粉、乳糖、白糖、ブドウ糖、微結晶セルロース、あるいは他の粘土のような賦形剤、着色剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被膜剤を含む固形物の形で経口投与できる。又本発明の化合物は、これらの殺菌溶液の形で非経口的に投与してもよく、また他の溶質、たとえば液を等張するに十分な塩化ナトリウム又はグルコース等を含んでいてもよい。本発明の化合物は化学構造上の安定性を有しているため、製剤上の融点はなく、上記経口用の製剤(錠剤、散剤、顆粒剤)および各種注射剤、坐剤、軟膏、ローション剤等幅広い

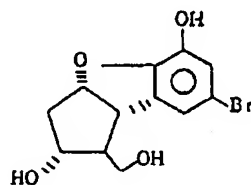
投与法を応用できる。

以下に本発明を実施例をもつて説明する。

(以下余白)

参考例 1

7-ブロモ-2 α , 5-ジヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン(1)



1

5, 7-ジブロモ-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン(100g, 275 mmol)を無水THF(1L)に溶かした溶液に、アルゴン下0℃で攪拌しながらシクロヘキシルマグネシウムクロライドのTHF溶液(2.04規定、296ml, 604 mmol)を加え、反応混合物を室温にもどして30分間攪

拌した。この反応混合物にシクロヘキシルマグネシウムクロライドのTHF溶液(2.04規定、431ml, 879 mmol)を加え、温度を40℃にあげて1時間攪拌した。この反応液を、酸素を飽和させた無水THF(1.5L)中に、-78℃で酸素を吹き込みながら2時間かけて滴下した。滴下後さらに-78℃で2時間攪拌し、-35℃まで昇温した。ここで酸素の吹き込みを止め、酸素を10分間反応液に吹き込み、0℃に昇温した。得られた反応混合液に3規定塩酸(800ml)を加え、さらに亜硫酸ナトリウム(300g, 238 mol)を水(1.2L)に溶解した水溶液を加えて12時間攪拌した。反応液中の結晶を濾別し、得られた結晶を酢酸エチル(500ml \times 2)で洗った。母液を酢酸エチル(500ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて200mlになるまで濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1L)と酢酸エチル(1L)を加え

た。有機層を分離し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml \times 3)で再抽出した。水層を合わせて酢酸エチル(1L)を加えて有機層と水層を分離した。得られた水層に6規定塩酸(300ml)と酢酸エチル(1L)を加え、再抽出した。得られた結晶を乾燥すると7-ブロモ-2 α , 5-ジヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン(49.0g, 163 mmol)が得られた。母液を有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチル(500ml \times 3)で再抽出し、有機層を合わせて、水(500ml)及び飽和食塩水(500ml)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル(100ml \times 3)で洗い、乾燥すると7-ブロモ-2 α , 5-ジヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラ

ンが7.8 g (25.2 mmol) 得られた。(全収率68.1%)。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 226.6~227°C (メタノールから再結晶)

IR(KBr法): 3440, 3300, 3150, 2960, 2930,

2880, 1625, 1590, 1495, 1440, 1390,

1360, 1330, 1320, 1310, 1250, 1240,

1220, 1200, 1180, 1160, 1090, 1080,

1050, 1030, 1010, 990, 960, 940, 890,

870, 840, 810, 795, 740, 650, 590, 550,

450, 400 cm^{-1}

NMR(90MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.5-2.0 (2H,

m); 2.2-2.7 (1H, m); 3.1-4.2 (4H,

m); 4.5-4.9 (2H, m); 4.9-5.3 (1H,

m); 6.72 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$); 6.86 (1H,

dd, $J=0.7, 2.0\text{Hz}$); 9.3-9.8 (1H, 幅

広い s)

MASS(EI法 m/e) 300, 302 (M^+)

テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン(56.4 g, 187 mmol)をメタノール(4 L)に50°Cで溶解させ、室温まで冷却した。この溶液に水酸化カリウムのメタノール溶液(0.51規定, 367 mL, 187 mmol)を加え1時間撹拌した。得られた反応液をロータリーエバポレーターで濃縮し、真空ポンプで乾燥した。得られた結晶にDMF(1 L)を加えて懸濁液とし、この懸濁液に、プロモ酢酸メチル(42.9 g, 280 mmol)をDMF(80 mL)に溶かした溶液を加え、室温で2時間撹拌した。減圧下で反応液中のDMF(900 mL)を留去し、水(700 mL)と酢酸エチル(1 L)を加え、得られた結晶を濾過し、乾燥すると粗7-プロモ-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3a β H, 8b β H-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルが52.6 g得られた。母液の有機層と水層を分離し、有機層を飽和食塩水(400 mL)

元素分析

計算値($C_{15}H_{13}O_4Br$ として)

C 47.86

H 4.35

実験値

C 47.79

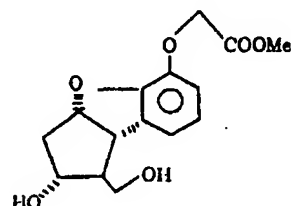
H 4.47

参考例 2

2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3a β H,

8b β H-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シ

クロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ-酢酸メチル(2)



2

7-プロモ-2 α , 5-ジヒドロキシ-1 β -

ヒドロキシメチル-3a β H, 8b β H-2, 3, 3a, 8b-

で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮すると15.4 gの残渣が得られた。得られた粗結晶の一部をエタノールより再結晶して純粋な7-プロモ-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3a β H, 8b β H-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルを得た。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 174.8~176.3°C

IR(KBr法): 3270, 3070, 2925, 2875, 1740,

1610, 1580, 1470, 1430, 1390, 1350,

1340, 1320, 1290, 1270, 1240, 1220,

1195, 1150, 1120, 1100, 1070, 1040,

1015, 960, 900, 860, 795, 730, 700,

660, 620, 600, 530, 480, 430 cm^{-1}

NMR(90MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.5-2.0 (2H, m);

2.2-2.6 (1H, m); 3.2-4.0 (4H, m);

3.70 (3H, s); 4.6-4.9 (2H, m); 4.80

(2H, s); 5.0 - 5.4 (1H, m); 6.8 - 7.2

(2H, m)

MASS(EI法, m/e): 372, 374 (M⁺)

元素分析

計算値 (C ₁₈ H ₁₈ O ₆ Brとして)	実測値
C: 48.27	C: 48.36
H: 4.59	H: 4.82

上記で得られた粗 7-ブromo-2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルと残渣を合わせてメタノール(4 L)に溶かし、10%パラジウム活性炭(11 g)を加えて水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、母液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(400 ml)を加え、400 mlになるまで濃縮した。濃縮液に水(200 ml)と酢酸エチル(1 L)を加えて分離した後、水層を酢酸エチル(200 ml×6)で

再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮すると48.0 gの粗結晶が得られた。これを酢酸エチルで再結晶すると純粋な白色結晶の2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル(37.7 g, 128 mmol)が得られた。母液を濃縮後カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; アセトニトリル/塩化メチレン1:3~1:1)によって精製し5.50 g(18.7 mmol)の2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルが得られた。(全収率78.5%)。この構造は以下のデータより確認した。

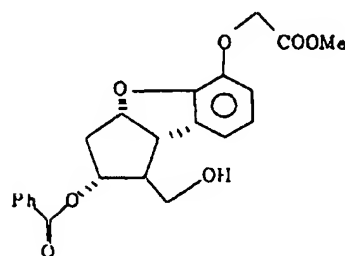
m.p.: 101.5 - 102°C (酢酸エチル/シクロヘキサンより再結晶)

元素分析

計算値 (C ₁₈ H ₁₈ O ₆ として)	実測値
C: 61.21	C: 60.99
H: 6.17	H: 6.11

参考例 3

2α-ベンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル(3)



3

IR(KBr法): 3260, 2930, 1750, 1740, 1620,

1590, 1490, 1460, 1440, 1400, 1335,

1300, 1270, 1250, 1220, 1200, 1170,

1110, 1090, 1050, 1030, 1010, 960,

910, 850, 770, 740, 700, 680, 650, 610,

560, 540, 370, 360 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.95 - 2.0 (1H, m);

2.10 (1H, ddd, J=4.9, 7.8, 14.0Hz);

2.17 (1H, dq, J=5.6, 8.0Hz); 2.3 - 2.4

(1H, m, アルコール); 2.59 (1H, dt, J=

6.8, 14.0Hz); 3.44 (1H, t, J=8.0Hz);

3.7 - 3.8 (1H, m); 3.78 (3H, s); 3.9 -

4.0 (1H, m); 4.1 - 4.2 (1H, m); 4.71 (1H,

d, J=16.1Hz); 4.73 (1H, d, J=16.1Hz);

5.21 (1H, ddd, J=4.9, 6.8, 8.0Hz); 6.72

(1H, d, J=7.8Hz); 6.78 (1H, t, J=

7.8Hz); 6.85 (1H, d, J=7.8Hz)

MASS(EI法, m/e): 294 (M⁺)

2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル(4.24 ϕ , 14.4 mmol)を無水THF(600 ml)に溶かし、この溶液に無水トリエチルアミン(90.3 ml, 64.8 mmol)と塩化トリチル(90.3 ϕ , 32.3 mmol)を加えて7時間還流した。反応混合液を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、無水トリエチルアミン(80.2 ml, 57.5 mmol)とベンゾイルクロライド(50.2 ml, 43.2 mmol)を加え、室温で14時間撹拌した。この反応混合物を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、メタノール(200 ml)と5.24規定のメタノール塩酸(100 ml, 52.4 mmol)を加えて室温で12時間撹拌した。つづいて混合物を0 $^{\circ}$ Cに冷却し、炭酸水素ナトリウム30 ϕ を加えてpH=7とした。蒸餾後得られた残渣に酢酸エチル(800 ml)を加えて伊過し、得られた結晶を酢酸エチル(400 ml \times 3)で洗った。

920, 875, 840, 820, 760, 740, 720, 640, 600, 550, 520 cm^{-1}

NMR(400 MHz, CDCl_3 , δ): 2.1-2.2 (1H, m); 2.45 (1H, dt, J=3.6, 15.1 Hz); 2.50 (1H, m); 2.63 (1H, ddd, J=5.9, 6.8, 15.1 Hz); 3.75 (3H, s); 3.77 (2H, d, J=5.0 Hz); 3.83 (1H, dd, J=5.0, 8.8 Hz); 4.65 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.68 (1H, d, J=16.1 Hz); 5.35-5.45 (2H, m); 6.74 (1H, d, J=7.4 Hz); 6.77 (1H, t, J=7.4 Hz); 6.89 (1H, d, J=7.4 Hz); 7.31 (2H, t, J=8.0 Hz); 7.49 (1H, t, J=8.0 Hz); 7.62 (2H, d, J=8.0 Hz)

MASS(EI法, m/e): 398 (M^+)

元素分析

計算値($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$ として)	実測値
C: 66.32	C: 66.10
H: 5.57	H: 5.59

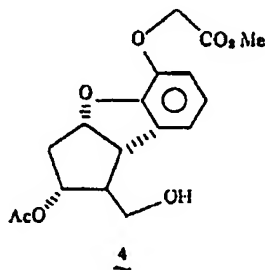
伊液を合わせて、1 Lになるまで蒸餾し、この蒸餾液に1規定塩酸(200 ml)を加えて分離し、有機層を水(200 ml \times 3)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸餾後残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキササン1:10 \sim 1:1)によって精製すると白色結晶の2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル(4.72 ϕ , 11.9 mmol)が82.3%の収率で得られた。この構造は以下データより確認した。

m.p.: 52-54 $^{\circ}$ C (エーテルから再結晶)

IR(KBr法): 3520, 3400, 3060, 3000, 2950, 2890, 1740, 1710, 1620, 1600, 1490, 1470, 1440, 1390, 1370, 1320, 1300, 1280, 1230, 1190, 1180, 1160, 1110, 1070, 1040, 1020, 1000, 990, 970, 950,

参考例 4

2 α -アセトキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(4)



アルゴン気流下、2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(22.00 ϕ , 74.7 mmol)を無水THF(400 ml)に溶かし、この溶液に無水トリエチルアミン(46.2 ml, 332

mmol)と塩化トリチル(4.689g, 1.68 mmol)を加えて、7時間還流した。この反応混合物に無水ピリジン(100.2 ml, 1.24 mol)と無水酢酸(49.1 ml, 0.520 mol)を加え室温で48時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、メタノール塩酸(5.24規定、215 ml, 1.13 mol)を加えて室温で10時間攪拌した。つづいて反応混合物を0℃に冷却し炭酸水素ナトリウム(120g, 1.43 mol)を加えて pH 7 とし、沈殿を濾過した後、母液を濃縮した。残渣に水(100 ml)を加え、これを酢酸エチル(100 ml × 5)で抽出し、ついで酢酸エチル層を1規定塩酸(100 ml)、炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)、水(200 ml)、飽和食塩水(200 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン=1:1)で分離精製すると、2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシ

メチル-3aβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸メチルエステル(17.17g, 5.10 mmol)が68.3%の収率で得られた。

m.p.: 82.5~83℃(酢酸エチル/シクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3510, 2970, 2950, 2925, 2880,

2820, 1724, 1617, 1592, 1491, 1467,

1439, 1429, 1376, 1369, 1332, 1317,

1298, 1245, 1190, 1150, 1110, 1075,

1060, 1013, 980, 962, 927, 894, 841,

822, 784, 769, 732, 706, 654, 637, 609 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 1.82(1H, 幅広いs);

1.87(3H, s); 2.24~2.32(2H, m);

2.53~2.62(1H, m); 3.67~3.78(3H, m);

3.79(3H, s); 4.73(2H, s); 5.07

(1H, dd, J=12.21, 6.35 Hz); 5.25~

5.31(1H, m); 6.70~6.90(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 336 (M⁺)

元素分析

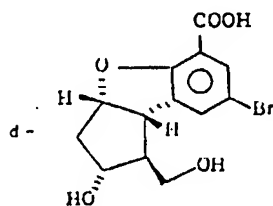
計算値(C₁₇H₂₀O₇): 実測値

C: 60.71 C: 60.91

H: 5.99 H: 6.03

例 5

d-7-ブromo-2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメチル-3aβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸(5)



5

d-7-ブromo-2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメチル-3aβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸(3.25g, 9.9 mmol)及び d-cis-N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミン(21.7g, 9.9 mmol)をエタノール(70 ml)に加熱溶解させたのちに室温まで冷却し、d-カルボン酸・d-アミンの塩の結晶を接種し、三日間放置した。得られた結晶を、さらにエタノール(70 ml)で、次に50%メタノール水溶液(10 ml)で再結晶すると d-7-ブromo-2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメチル-3aβH, 8bβH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸・d-cis-N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルシクロヘキシルアミン塩が5.30g得られた(収率9.8%)。この結晶を蒸留水(40 ml)に分散させ6N-硫酸(6 ml)を加え30分間攪拌すると

d-カルボン酸が析出した。これを濾過した後、結晶をアセトン(10ml)で洗浄し、乾燥して、d-7-ブromo-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H,8 β β H-2,3,3 α -8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸を得た(収量3.00g,収率9.3%)。光学純度はジアソメタンによりカルボン酸をメチルエステルに変換した後液体クロマトグラフィーにより測定した。

光学純度 99%以上

カラム:YHC-pack A-KO3 4.6 ϕ ×250cm
移動相:n-ヘキサン/エタノール/塩化メチレン=85/10/5
流速:1ml/min
oven temp: room temp

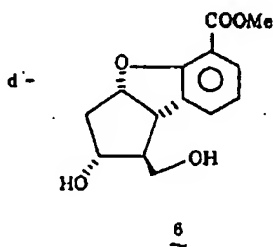
旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +15.2^\circ$ (c=0.92,メタノール)

m.p.: 115.5 ~ 116.5 $^\circ$ C

IR(KBr法): 3640,3500,3400~2500,3110,
2980,2850,1695,1650,1605,1450,

参考例 6

d-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H,8 β β H-2,3,3 α ,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸メチルエステル(8)



d-7-ブromo-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H,8 β β H-2,3,3 α ,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸(29.18g,88.4mmol)をメタノール(1.5L)に溶かし、10gパラジウム活性炭(3g)を加え水素雰囲気下窒

1390,1370,1350,1335,1305,1300,

1260,1240,1220,1170,1120,1075,

1020,995,950,915,885,870,840,795,

790,690,655,620,560,525 cm^{-1}

NMR(400MHz,CDC $_2$ -DMSO- d_6): 2.02~2.10

(2H,m); 2.50~2.57(1H,m); 2.80~

3.20(3H,bs); 3.60(1H,t,J=7.8Hz);

3.66(1H,dd,J=5.4,10.5Hz); 3.78

(1H,dd,J=5.4,10.4Hz); 4.01(1H,

q,J=6.5Hz); 5.31(1H,ddd,J=5.4,

7.8,9.3Hz); 7.52(1H,m); 7.81(1H,

d,J=2.4Hz)

MASS(EI法,m/e): 328,330(M^+)

高分解能マスマスペクトル

計算値($C_{15}H_{12}O_5Br,M^+$): 327.9909

実測値(M^+): 327.9928

置で2時間攪拌した。次にアルゴン下で反応液を3時間還流した後濾過した。濾液を濃縮し、残渣に水(200ml)を加え、クロロホルム(300ml×3)で抽出し、飽和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸留すると22.3gの粗結晶が得られた。これを酢酸エチルで再結晶するとプリズム結晶のd-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H,8 β β H-2,3,3 α ,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランカルボン酸メチルエステル(20.87g,79.1mmol,収率89.4%)が得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +109.8^\circ$ (c=1.028,メタノール)

m.p.: 154~155 $^\circ$ C

IR(KBr法): 3280,3170,3030,2990,2950,

2900,1720,1605,1445,1430,1370,

1355,1315,1275,1250,1220,1190,

1170,1140,1105,1075,1065,1055,

1040, 1015, 995, 965, 930, 905, 880,

855, 840, 765, 710, 625 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6 , δ): 2.01~2.08 (2H, m); 2.56~2.63 (1H, m); 3.54 (1H, t, $J=8.3$ Hz); 3.78 (2H, t, $J=5.4$ Hz); 3.88 (3H, s); 4.05 (1H, d, $J=4.9$ Hz); 4.01~4.08 (1H, m); 4.14 (1H, t, $J=5.3$ Hz); 5.26 (1H, ddd, $J=5.3, 8.3, 9.3$ Hz); 6.86 (1H, t, $J=7.3$ Hz); 7.41 (1H, m); 7.70 (1H, dd, $J=1.0, 7.3$ Hz)

MASS (EI法, m/e): 264 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$, M^+) 264.0962実測値 M^+ 264.0980

参考例 7

d-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシ

塩酸 (15 ml) を加えて pH を 1 とした後、水 (75 ml) を加え酢酸エチル (75 ml \times 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した後蒸留した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン = $1/10 \rightarrow 1/2$) で分離精製すると d-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b]ベンゾフランカルボン酸メチルエステル (15.3 g, 30.2 mmol) が得られた (収率 81.9%)。

この構造は以下のデータにより確認した。

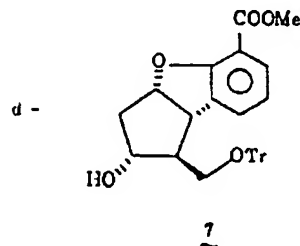
旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +9.413^\circ$ ($c = 1.176$, ノタノール)

IR (液膜法): 3600-3100, 3090, 3050, 3010,

2930, 1705, 1605, 1485, 1460, 1440,

1430, 1370, 1350, 1330, 1290, 1270,

メチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b]ベンゾフランカルボン酸メチルエステル (7)



アルゴン気流下、d-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b]ベンゾフランカルボン酸メチルエステル (9.3 g, 36.9 mmol) を無水 THF (200 ml) に溶かした溶液に無水トリエチルアミン (15.45 ml, 111 mmol) と塩化トリチル (15.45 g, 55.4 mmol) を加え、3 時間還流した。反応液を冷却し 6 規定

1210, 1180, 1135, 1060, 1030, 1000,

970, 930, 895, 845, 750, 700 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 2.07-2.14 (2H, m); 2.16-2.23 (1H, m); 2.56 (1H, dt, $J=6.8, 14.2$ Hz); 3.26 (1H, dd, $J=6.8, 9.0$ Hz); 3.40-3.45 (1H, m); 3.88 (3H, s); 5.29 (1H, ddd, $J=4.4, 6.8, 9.0$ Hz); 6.83 (1H, t, $J=7.3$ Hz); 7.15 (1H, m); 7.24-7.34 (9H, m); 7.46 (6H, m); 7.73 (1H, m)

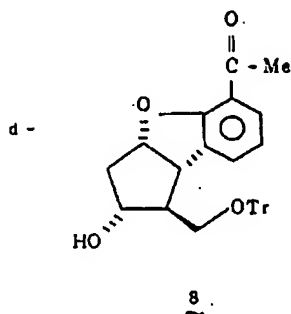
MASS (EI法, m/e): 506 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_5$, M^+): 506.2112実測値 (M^+) : 506.2103

例 8

d-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルメチルケトン(8)



水素化ナトリウム(60%ミネラルオイルディスプレイジョン, 4.5g, 113 mmol)をn-ペンタン(10ml \times 3)で洗った後乾燥し、アルゴン気流下で無水DMSO(100 ml)を加え、70 $^{\circ}$ Cで1時間加熱した。室温まで冷却後無水THF(50 ml)を加えた。さらに無水THF(50 ml)に溶解したd-2 α -

過した後、水(100 ml)を加えて有機層と水層に分離し、水層をさらに酢酸エチル(150 ml \times 3)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 ml)で洗った後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して油状物を得た。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル^{10/1} \rightarrow ^{3/1})で分別精製を行ない7.8 gの求める生成物を得た。これを酢酸エチル/シクロヘキサン(1/1)で再結晶を行ない、白色結晶であるd-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルメチルケトン(7.5 g, 15.3 mmol)を得た(収率53.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +96.03$ ($c = 0.882$, メタノール)
M.p.: 76.5 - 78.0 $^{\circ}$ C

IR(KBr法): 3600-3200, 3090, 3070, 3040, 2930, 2855, 1740, 1660, 1600, 1490, 1465, 1445, 1410, 1365, 1335, 1285, 1250, 1230, 1195, 1155, 1090, 1075,

ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルメチルケトン(14.0 g, 27.7 mmol)の溶液を氷冷下で滴下した。1時間攪拌した後反応液をロータリーエバポレータで濃縮した。さらに真空ポンプで減圧にして80 $^{\circ}$ CでDMSOを留去した。残渣に水(100 ml)を加え1N塩酸でpHを4とした後、クロロホルム(300 ml, 150 ml \times 2)で抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水(100 ml)で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮してd-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルメチルスルフィニルメチルケトンの粗精製物を得た。

次にエタノール(80 ml)と酢酸(80 ml)の中に亜鉛粉末(18.2 g, 278 mmol)を加えた。その中に氷冷下でエタノール(80 ml)に溶かした上記粗精製物を滴下し、2時間室温で攪拌した。反応液を真空ポンプで濃縮した後、酢酸エチル(100 ml)を加え、さらに炭酸水素ナトリウム(30 g)を加え10分間攪拌した。反応液を伊

1025, 1005, 985, 940, 930, 910,
850, 835, 800, 770, 750, 715, 660,
635, 600, 580 cm^{-1}

NMR(400 MHz, CDCl_3 , δ): 2.03-2.10 (2H, m); 2.17-2.22 (1H, m); 2.56-2.63 (1H, m); 2.61 (3H, s); 3.27 (1H, dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz); 3.40-3.49 (2H, m); 4.10-4.12 (1H, m); 5.23 (1H, ddd, $J = 4.9, 7.3, 8.8$ Hz); 6.85 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.12-7.14 (1H, m); 7.23-7.35 (9H, m); 7.44-7.46 (6H, m); 7.68-7.71 (1H, m)

MASS(EI法, m/e): 490 (M^+)

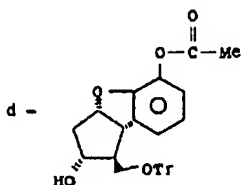
高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$, M^+): 490.2108

実測値 (M^+): 490.2126

参考例 9

d-5-アセトキシ-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン(9)



9

d-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランメチルケトン(7.5 ϕ , 15.3 mmol)を塩化メチレン(30 ml)に溶解した溶液に炭酸水素ナトリウム(6.4 ϕ , 76.5 mmol)を加え、氷冷下でメタクロロ過安息香酸(8.3 ϕ , 48.3 mmol)を加えて10分間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +74.19^\circ$ ($c = 0.868$, メタノール)

IR(液膜法): 3600-3200, 3090, 3050, 3020, 2970, 2930, 2860, 1760, 1730, 1615, 1600, 1485, 1460, 1445, 1365, 1260, 1245, 1215, 1180, 1150, 1070, 1045, 995, 955, 940, 910, 895, 845, 775, 760, 745, 700, 635 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 2.04-2.10 (1H, m); 2.26-2.28 (2H, m); 2.29 (1H, s); 2.41-2.48 (1H, m); 3.22 (1H, dd, $J = 7.3, 9.3 \text{ Hz}$); 3.37 (1H, $J = 5.4, 9.3 \text{ Hz}$); 3.49 (1H, dd, $J = 6.3, 8.3 \text{ Hz}$); 4.05-4.10 (1H, m); 5.19 (1H, ddd, $J = 4.4, 6.3, 8.3 \text{ Hz}$); 6.78-6.91 (3H, m); 7.24-7.34 (9H, m); 7.43-7.46 (6H, m)

MASS(ESI法, 506 (M^+), m/e):

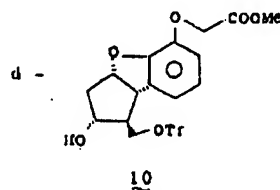
翌日、反応液に亜硫酸水素ナトリウム(15 ϕ)を加え30分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に酢酸エチル(100 ml)を加え、さらに炭酸水素ナトリウム(15 ϕ)を加え、30分間攪拌した後ろ過した。ろ液に水(100 ml)を加え、1 N塩酸でpHを4にした後有機層と水層に分離した。水層をさらに酢酸エチル(150 ml, 50 ml \times 2)で抽出し、有機層をあわせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, シクロヘキサン/酢酸エチル 8/1 \rightarrow 3/1)で分別精製しd-5-アセトキシ-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン(5.3 ϕ , 10.4 mmol)を得た(収率 68.0%)。この構造は以下のデータにより確認した。

高分解能マスマスペクトル計算値($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5, M^+$): 506.2093

実測値(M^+): 506.2101

参考例 10

d-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランメチルケトン(10)



10

d-5-アセトキシ-2 α -ヒドロキシ-1 β -トリチルオキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ベンゾフラン(6.2 ϕ , 12.3 mmol)をメタノール(50 ml)に溶解した溶液に、氷冷下で、別途調製した0.9 N水酸化カリウムメタノール溶液を添加

した。30分後メタノールを留去し、残液にベンゼンを加え共沸乾燥した。次にこの残液をDMF (50 ml) に溶かし、DMF (20 ml) に溶かし、プロモ酢酸メチル (17.4 ml, 18.5 mmol) を滴下した。この混合物を室温で2時間攪拌した後減圧でDMFを留去した。残渣に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出し、飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサノール 1/8) で分別精製し、酢酸エチル/シクロヘキサノール (1/1) で再結晶して、白色結晶の d-2α-ヒドロキシ-1β-トリチルオキシメチル-3αβH, 8ββH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル (4.9 g, 9.1 mmol) を得た (収率 74.3%)。この構造は以下のデータにより確認した。

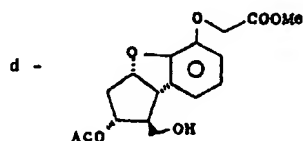
MASS (EIMS, m/e): 536 (M⁺)

高分解能マスペクトル計算値 (C₂₄H₂₈O₄, M⁺): 536.2199

実測値 (M⁺): 536.2201

参考例 11

d-2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル



11

d-2α-ヒドロキシ-1β-トリチルオキシメチル-3αβH, 8ββH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル (4.6 g, 8.6 mmol) をピリジン (10.4 ml) に溶かした溶液に氷冷下で無水酢酸

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +50.37^\circ$ (c=1.074, メタノール)

M.P.: 127.0 - 128.0 °C

IR (KBr 法): 3600 - 3200, 3060, 3020, 2975, 2950, 2905, 2860, 1760, 1740, 1602, 1598, 1480, 1445, 1435, 1390, 1385, 1370, 1340, 1325, 1305, 1300, 1265, 1240, 1230, 1210, 1185, 1175, 1115, 1090, 1075, 1050, 1035, 1000, 975, 940, 915, 895, 890, 860, 845, 780, 765, 750, 710, 695 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.04 - 2.11 (1H, m); 2.21 (1H, d, J=4.4 Hz); 2.24 - 2.27 (1H, m); 3.23 (1H, dd, J=7.3, 9.3 Hz); 3.40 - 3.45 (2H, m); 3.78 (3H, s); 4.30 - 4.10 (1H, m); 4.71 (2H, s); 5.17 (1H, ddd, J=4.9, 7.3, 8.8 Hz); 6.67 - 6.76 (3H, m); 7.23 - 7.34 (9H, m); 7.42 - 7.51 (6H, m)

(8.1 ml, 8.6 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。次に反応液にメタノール (20 ml) を加え氷冷下で別途調製した 5.3 N 塩酸メタノール溶液 (35 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。再び 0 °C に冷却し、炭酸水素ナトリウム (20 g) を加えて pH 7 とした後、沈殿をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に水 (15 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml, 20 ml × 3) で抽出し、飽和食塩水 (15 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサノール 1/0 → 2/1) で分別精製し、酢酸エチル/シクロヘキサノール (2/1) で再結晶するとプリズム結晶の d-2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (2.40 g, 7.1 mmol) が得られた (収率 83.1%)。

この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +26.28^\circ$ ($c = 1.286$, メタノール)

M. P. : 80.5 - 81.0 °C

IR (KBr法): 3550, 3010, 2990, 2965, 2920, 2910, 2820, 1750, 1735, 1615, 1585, 1495, 1465, 1440, 1380, 1360, 1310, 1255, 1225, 1195, 1185, 1125, 1105, 1075, 1060, 1045, 1020, 1005, 975, 955, 910, 885, 850, 835, 795, 770, 730, 695, 665, 640, 620, 605, 580, 535, 520 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.87 (3H, s); 2.10 (1H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$); 2.24 - 2.31 (2H, m); 2.57 (1H, m); 3.68 - 3.76 (3H, m); 3.79 (3H, s); 4.71 (1H, d, $J = 18.3 \text{ Hz}$); 4.74 (1H, $J = 16.3 \text{ Hz}$); 5.07 (9H, q, $J = 6.3 \text{ Hz}$); 5.27 (1H, ddd, $J = 3.9, 8.7, 10.7 \text{ Hz}$); 6.72 - 6.79 (2H, m);

ラン (180 ㎖) の THF (5 ㎖) 溶液にアセチル (2 ㎖) を加え、さらに p-トルエンスルホン酸 (200 ㎖) の THF (10 ㎖) 溶液を 0.3 ㎖ 加えて 60 °C で 6 時間、80 °C で 1.5 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水 (3 ㎖) と炭酸水素ナトリウム (280 ㎖) を加えて濃縮し、残渣を酢酸エチル (30 ㎖, 20 ㎖ × 2) で抽出した。抽出液を合わせて水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると 200 ㎖ の粗生成物が得られた。これを酢酸エチル/n-ヘキサン (8 ㎖/10 ㎖) により再結晶すると 47 ㎖ の生成物が得られた。濃縮した母液 (195 ㎖) を上記と同様の条件で反応させ後処理を行うと 199 ㎖ の粗生成物が得られた。これをメルク社ローパーカラム (シリカゲル: シクロヘキサン-酢酸エチル = 2/1) にて精製すると 75 ㎖、前回と合わせて 122 ㎖ の 6, 8-ジプロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロ

6.87 (1H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

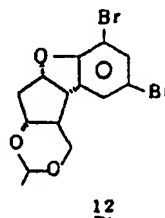
MASS (EI法, m/e): 336 (M^+)

高分解能マスペクトル計算値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_7$, M^+): 336.1209

実測値 (M^+): 336.1225

参考例 12

6, 8-ジプロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフラン 12



5, 7-ジプロモ-2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3a β H, 8b β H-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ〔b〕ベンゾフ

ラン (180 ㎖) の THF (5 ㎖) 溶液にアセチル (2 ㎖) を加え、さらに p-トルエンスルホン酸 (200 ㎖) の THF (10 ㎖) 溶液を 0.3 ㎖ 加えて 60 °C で 6 時間、80 °C で 1.5 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水 (3 ㎖) と炭酸水素ナトリウム (280 ㎖) を加えて濃縮し、残渣を酢酸エチル (30 ㎖, 20 ㎖ × 2) で抽出した。抽出液を合わせて水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると 200 ㎖ の粗生成物が得られた。これを酢酸エチル/n-ヘキサン (8 ㎖/10 ㎖) により再結晶すると 47 ㎖ の生成物が得られた。濃縮した母液 (195 ㎖) を上記と同様の条件で反応させ後処理を行うと 199 ㎖ の粗生成物が得られた。これをメルク社ローパーカラム (シリカゲル: シクロヘキサン-酢酸エチル = 2/1) にて精製すると 75 ㎖、前回と合わせて 122 ㎖ の 6, 8-ジプロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロ

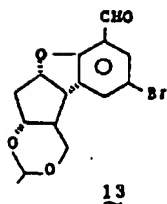
IR (KBr法): 2850, 1600, 1575, 1160, 750, 730 cm^{-1}

NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 1.36 (3H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$); 1.7 - 2.2 (2H, m); 2.77 (1H, m); 3.15 - 3.6 (2H, m); 3.70 (1H, t, $J = 10.5 \text{ Hz}$); 4.40 (1H, dd, $J = 10.5, 4.0 \text{ Hz}$); 4.72 (1H, q, $J = 5.0 \text{ Hz}$); 5.24 (1H, m); 7.14 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$); 7.47 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$)

MASS (EI, m/e): 398, 390, 392 (M^+)

参考例 13

6-プロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフランアルデヒド 13



13

アルゴン気流下、6, 8-ジプロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシンノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフラン(12.7 g, 32.56 mmol)を無水THF(200 ml)に溶かした溶液に、1.81規定のシクロヘキシルマグネシウムクロライド(21.6 ml)を加え、40℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に戻し、無水DMF(63 ml, 814 mmol)を加えて10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(150 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて水(300 ml)、飽和食塩水(300 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム

(50 g)で乾燥した後、濃縮した。得られた粗精物をクロロホルム/n-ヘキサン(18/1)で再結晶すると無色針状晶(8.26 g)が得られた。一方ろ液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=1:2)によつて精製すると、1.98 gの6-プロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシンノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフランアルデヒド(10.24 g, 30.12 mmol 収率93%)が得られた。

この構造は以下のデータより確認した。

M. p.: 212-213℃

IR(KBr法): 3070, 2980, 2945, 2870, 1669, 1600, 1442, 1381, 1360, 1339, 1313, 1259, 1222, 1203, 1186, 1167, 1143, 1124, 1103, 1065, 1042, 1021, 1003, 989, 960, 928, 882, 865, 825, 750, 724.

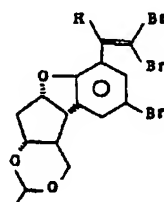
702, 675, 642, 601 cm^{-1}

NMR(100 MHz, CDCl_3): 1.37 (3H, d, $J=5.06\text{Hz}$); 1.60-2.25 (2H, m); 2.65-3.57 (3H, m); 3.73 (1H, t, $J=10.56\text{Hz}$); 4.41 (1H, dd, $J=10.56, 4.39\text{Hz}$); 4.73 (1H, q, $J=5.06\text{Hz}$); 5.20-5.42 (1H, m); 7.32-7.41 (1H, m); 7.70-7.80 (1H, m); 10.11 (1H, s)

MASS(EI法, m/o): 338 (M^+)

参考例 14

1, 1-ジプロモ-2-[6-プロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシンノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフラン]エチレン 14



14

アルゴン気流下、トリフエニルホスフィン(16.85 g, 64.24 mmol)をジクロロメタン(80 ml)に溶かした溶液に、四臭化炭素(10.65 g, 32.12 mmol)を加え、さらに-78℃で6-プロモ-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシンノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフランアルデヒド(5.46 g, 16.06 mmol)を50 mlのジクロロメタンに溶かして加えて、5分間攪拌した。反応混合物に水(30 ml)を加えてジクロロメタン(30 ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて水(150 ml)、飽和食塩水(150 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(30 g)で乾

録した後微縮すると31.79 gの固形物が得られた。これを、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル；ジクロロメタン）によつて精製すると、1, 1-ジブromo-2-[6-ブromo-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフラニル]エチレン(4.3156 g, 8.95 mmol)が56%の収率で得られた。これを、酢酸エチル/n-ヘキサノ(6/15)から再結晶すると、無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

M. p. : 128 - 130 °C

IR(KBr法) : 2950, 2910, 2890, 2850, 1600, 1574, 1442, 1422, 1382, 1348, 1304, 1243, 1230, 1203, 1180, 1155, 1135, 1110, 1070, 1041, 1002, 998, 960, 880, 868, 843, 825, 743, 675, 658, 635, 602 cm⁻¹

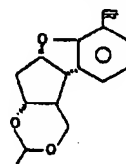
アルゴン気流下、1, 1-ジブromo-2-[6-ブromo-2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフラニル]エチレン(4.41 g, 9.15 mmol)を無水THF(100 ml)に溶かし、-110 °Cで1.58規定のn-ブチルリチウム(18.5 ml, 29.3 mmol)を加え、5分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(50 ml)を加えて酢酸エチル(40 ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml), 飽和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25 g)で乾燥した後、微縮すると、3.109 gの粗結晶が得られた。これを、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル/シクロヘキサノ=1/3）によつて精製すると、2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4', 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペン

NMR(100 MHz, CDCl₃, δ) : 1.36 (3H, d, J=5.06 Hz); 1.60-2.18 (2H, m); 2.55-2.91 (1H, m); 3.01-3.51 (2H, m); 3.70 (1H, t, J=10.56 Hz); 4.34 (1H, dd, J=10.56, 4.62 Hz); 4.71 (1H, q, J=5.06 Hz); 5.02-5.32 (1H, m); 7.16 (1H, d, J=1.98 Hz); 7.43 (1H, s); 7.76 (1H, d, J=1.98 Hz)

MASS(EI法, m/e) : 492 (M⁺)

参考例 15

2-メチル-4a α H, 4b β H, 9a β H, 10a β H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ〔5', 4': 3, 4〕シクロペンタ〔b〕ベンゾフラニルアセチレン¹⁵



15

タ〔b〕ベンゾフラニルアセチレン(1.975 g, 8.03 mmol)が88%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサノ(3/1)で再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

M. p. : 148 - 148.5 °C

IR(KBr法) : 3260, 2990, 2950, 2875, 2845, 2800, 2100, 1588, 1442, 1405, 1379, 1345, 1330, 1303, 1255, 1230, 1210, 1199, 1150, 1124, 1108, 1081, 1068, 1057, 1032, 1008, 995, 961, 928, 905, 881, 862, 853, 830, 784, 762, 740, 701, 675, 634, 604 cm⁻¹

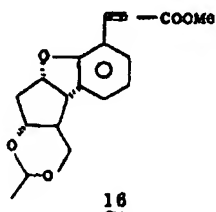
NMR(100 MHz, CDCl₃, δ) : 1.36 (3H, d, J=5.38 Hz); 1.82-1.91 (1H, m); 2.02-2.10 (1H, m); 2.74-2.82 (1H, m); 3.18 (1H, t, J=8.3 Hz); 3.30 (1H, s); 3.40-3.46 (1H, m); 3.73 (1H, q, J=5.38 Hz); 5.17-5.31 (1H, m)

; 6.82 (1H, t, $J=7.33\text{Hz}$);
7.08 (1H, d, $J=7.33\text{Hz}$); 7.28
(1H, d, $J=7.33\text{Hz}$)

MASS (EI法, m/e): 256 (M^+)

参考例 16

2-メチル-4 α H, 4 β H, 9 α H, 10 α H-4, 4 α , 4 β , 9 α , 10, 10 α -ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシン[5', 4': 3, 4]シクロペンタ[b]ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステル (16)



アルゴン気流下、2-メチル-4 α H, 4 β H, 9 α H, 10 α H-4, 4 α , 4 β , 9 α , 10, 10 α -ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシン[5', 4': 3, 4]シクロペンタ[b]ベンゾフラニルアセチレン

の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン (10/3) から再結晶すると、無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

M. p.: 150 - 151 °C

IR (KBr法): 3001, 2950, 2860, 2800, 2200, 1701, 1590, 1464, 1440, 1410, 1380, 1352, 1325, 1310, 1284, 1258, 1210, 1148, 1124, 1105, 1074, 1058, 1035, 1005, 963, 945, 883, 864, 835, 812, 790, 761, 742, 709, 663, 642, 615 cm^{-1}

NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 1.36 (3H, d, $J=4.89\text{Hz}$); 1.80-1.89 (1H, m); 2.02-2.09 (1H, m); 2.74-2.82 (1H, m); 3.19 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$); 3.40-3.47 (1H, m); 3.73 (1H, t, $J=10.74\text{Hz}$); 3.83 (3H, s); 4.39 (1H, dd, $J=10.74, 4.39\text{Hz}$); 4.73 (1H, q, $J=4.89\text{Hz}$); 5.22-5.28

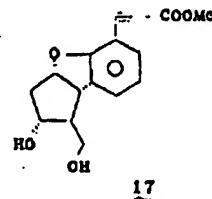
(1.6313 τ , 6.37 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、 -78° で 1.58 規定の n -ブチルリチウム (6.05 ml, 9.56 mmol) を加えて、二酸化炭素を 5 分間吹き込んだ。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加え、さらに 1 規定塩酸 (15 ml) を加えて、酢酸エチル (20 ml \times 4) で抽出した。有機層を合わせて、水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (25 g) で乾燥した後、濃縮した。残液をメタノール (20 ml) に溶かし、氷冷下、ジアゾメタンで処理した後、濃縮すると、2.576g の粗結晶が得られた。これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1/2) によつて精製すると、2-メチル-4 α H, 4 β H, 9 α H, 10 α H-4, 4 α , 4 β , 9 α , 10, 10 α -ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシン[5', 4': 3, 4]シクロペンタ[b]ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステル (1.9504 g, 6.21 mmol) が 98 %

(1H, m); 6.84 (1H, t, $J=7.33\text{Hz}$); 7.17 (1H, d, $J=7.33\text{Hz}$); 7.33 (1H, d, $J=7.33\text{Hz}$)

MASS (EI法, m/e): 314 (M^+)

参考例 17

2 α -ヒドロキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α H, 8 β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステル (17)

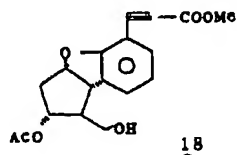


2-メチル-4 α H, 4 β H, 9 α H, 10 α H-4, 4 α , 4 β , 9 α , 10, 10 α -ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシン[5', 4': 3, 4]シクロペンタ[b]ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステ

ル (1.9826 g, 6.25 mmol) を DME (20 ml) に溶かした溶液に、1 規定塩酸 (9 ml) を加え、室温で 9 時間 30 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて、酢酸エチル (30 ml × 4) で抽出した。有機層を合わせて、水 (100 ml), 飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (25 g) で乾燥した後、濃縮すると、2 α-ヒドロキシ-1 β-ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α, 8 β-テトラヒドロ-1 H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステル (1.7988 g, 6.25 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサノール (11/1) から再結晶すると、無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

M. p. : 128 - 129 °C

IR (KBr 法) : 3230, 2940, 2910, 2875, 2200, 1702, 1585, 1464, 1434, 1365,



アルゴン気流下、2 α-ヒドロキシ-1 β-ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α, 8 β-テトラヒドロ-1 H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステル (1.7682 g, 6.14 mmol) を THF (25 ml) に溶かし、トリエチルアミン (3 ml, 21.5 mmol) と塩化トリチル (4.15 g, 15.3 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、ピリジン (7.5 ml, 92.1 mmol) と無水酢酸 (5.8 ml, 61.4 mmol) を加えて一夜攪拌した。次に、反応混合物を氷冷し、5.24 規定の塩酸メタノール溶液 (22 ml) を加え、室温で 2 時間 10 分間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム (10 g) を加え、さらに水 (40 ml) を加えて酢酸エチル (40 ml × 3) で抽出した。有

1345, 1330, 1320, 1290, 1255, 1200, 1155, 1101, 1061, 1028, 1009, 943, 894, 866, 847, 820, 783, 739, 564, 630, 604 cm⁻¹

NMR (100 MHz, CDCl₃, δ) : 1.78 (1H, 幅広い s); 2.05-2.01 (1H, 幅広い s); 2.08-2.20 (2 H, m); 2.60-2.68 (1H, m); 3.45-3.51 (1H, m); 3.81-3.86 (1H, m); 3.83 (3H, s); 3.91-3.97 (1H, m); 4.12-4.18 (1 H, m); 5.23-5.30 (1H, m); 6.84 (1H, t, J = 7.33 Hz); 7.26 (1H, d, J = 7.33 Hz); 7.32 (1H, d, J = 7.33 Hz)

MASS (EI 法, m/e) : 288 (M⁺)

例 18

2 α-アセトキシ-1 β-ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α, 8 β-テトラヒドロ-1 H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステル (18)

有機層を合わせて、水 (100 ml), 飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (25 g) で乾燥した後、濃縮すると、7.51 g の油状物が得られた。この油状物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサノール = 2/1) によつて精製すると 2 α-アセトキシ-1 β-ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α, 8 β-テトラヒドロ-1 H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフラニルプロピン酸メチルエステル (1.7832 g, 5.40 mmol) が 88 % の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサノール (1/1) から再結晶すると、無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータにより確認した。

M. p. : 82 - 83 °C

IR (KBr 法) : 3430, 2998, 2951, 2910, 2875, 2200, 1699, 1590, 1463, 1439, 1365, 1326, 1281, 1244, 1203, 1155, 1124, 1100, 1054, 1019, 966, 958, 943, 915, 901, 875,

850, 825, 789, 770, 744, 667,
644, 632, 603 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.82 (3H, s); 2.02-2.06 (1H, m); 2.25-2.36 (1H, m); 2.52-2.58 (1H, m); 3.66-3.78 (3H, m); 3.83 (3H, s); 5.04-5.09 (1H, m); 5.32-5.38 (1H, m); 6.83 (1H, t, $J=7.33\text{Hz}$); 7.26 (1H, d, $J=7.33\text{Hz}$); 7.32 (1H, d, $J=7.33\text{Hz}$)

MASS (EI法, m/e): 330 (M^+)

(以下空白)

及び飽和食塩水 (20 ml \times 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留した。蒸留残渣を蒸留すると 3-メチル-2-オキソ-ブチルホスホン酸ジメチルが得られた (収量 4.8 g, 0.025 mol, 収率 88%, b.p.: 82~84 $^{\circ}\text{C}$ / 0.3 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3450, 2950, 2870, 1700, 1460, 1380, 1325, 1250, 1180, 1150, 1030, 870, 830, 800, 730, 680 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.13 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$); 2.6~3.0 (1H, m); 3.15 (2H, d, $J=2.24\text{Hz}$); 3.79 (6H, d, $J=1.12\text{Hz}$)

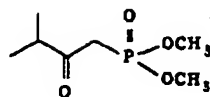
MASS (EI法, m/e): 194 (M^+)

参考例 20

3, 3-ジメチル-2-オキソ-ブチルホスホン酸ジメチル (20)

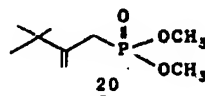
参考例 19

3-メチル-2-オキソ-ブチルホスホン酸ジメチル (19)



19

アルゴン雰囲気下でメチルホスホン酸ジメチル (8.8 g, 0.071 mol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、-78 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌しながら n-ブチリチウム (1.58 N, 45 ml, 0.071 mol) を 30 分かけて滴下し、ついで、無水 THF (5 ml) に溶かしたイソ酪酸メチル (2.9 g, 0.0284 mol) の溶液を 30 分かけて滴下した。この反応混合物を室温にもどし、30 分後、水冷下で酢酸 (4.3 ml) と水 (10 ml) を加えた。蒸留後、蒸留残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1 回) で



20

アルゴン雰囲気下、メチルホスホン酸ジメチル (13.6 g, 0.11 mol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、-78 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌している中へ n-ブチリチウム (1.61 N, 68.3 ml, 0.11 mol) を 30 分かけて滴下した。ついで無水 THF (10 ml) に溶かした市販のピペリン酸メチル (5.0 g, 0.043 mol) を 30 分かけて滴下した後、室温にもどした。次に水冷下で酢酸 (7 ml) と水 (10 ml) を加えた。蒸留後、蒸留残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2 回) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留した。蒸留残渣を蒸留すると無色透明な油状の 3, 3-ジメチル-2-オキソ-ブチルホスホン酸ジメチルが

得られた(収量 6.53g, 0.031 mol, 収率 72.6%, b.p.=90~93°C/0.35 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

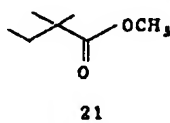
IR (液膜法): 3470, 2960, 2875, 1700, 1470, 1390, 1360, 1260, 1180, 1040, 940, 870, 840, 800, 775, 720, 635 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.18 (9H, s); 3.18 (2H, d, $J=21.5\text{ Hz}$); 3.8 (6H, d, $J=11.2\text{ Hz}$)

MASS (EI法, m/e): 208 (M^+)

参考例 2 1

2, 2-ジメチル-ブタン酸メチルエステル(21)



b.p.=115~120°C)。この構造は以下のデータにより、確認した。

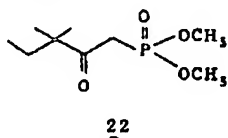
IR (液膜法): 2970, 1725, 1445, 1430, 1380, 1360, 1310, 1240, 1180, 1150, 1060, 1000, 980, 940, 915, 850, 795, 770, 750 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.83 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$); 1.16 (6H, s); 1.4~1.8 (2H, m); 3.66 (3H, s)

MASS (EI法, m/e): 130 (M^+)

参考例 2 2

3, 3-ジメチル-2-オキソ-ペンチルホスホン酸ジメチル(22)



アルゴン下、無水ジイソプロピルアミン(11.5g, 0.114 mol)を無水THF(50 ml)に溶かし、-20°Cで攪拌している中へn-ブチルリチウム(1.62 N, 70 ml, 0.114 mol)を30分かけて滴下しついで、無水THF(10 ml)に溶かし、2-イソ酪酸(5.0g, 0.057 mol)を30分かけて滴下した。さらに、無水THF(10 ml)に溶かし、臭化エチル(6.2g, 0.057 mol)を1時間かけて滴下し、0°C付近で6規定塩酸を用いてpH=2にした。この反応混合物を酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、ついで、酢酸エチル層を、水(20 ml×1回)および飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、蒸留した。蒸留残渣をエーテル(30 ml)に溶かし、過剰のジアゾメタンエーテル溶液を加え、常圧で蒸留すると、無色透明な液体の2, 2-ジメチル-ブタン酸メチルエステルが得られた(収量 5.3g, 0.046 mol, 収率: 80.2%,

アルゴン下、メチルホスホン酸ジメチル(9.3g, 0.075 mol)を無水THF(80 ml)に溶かし、-78°Cで攪拌しながらn-ブチルリチウム(1.61 N, 4.7 ml, 0.075 mol)を30分かけて滴下し、ついで無水THF(10 ml)に溶かし、2, 2-ジメチルブタン酸メチルエステル(3.9g, 0.03 mol)を滴下し、そのまま30分間攪拌した。反応混合物を室温にもどし、30分間攪拌した。その後、水冷下で酢酸(4.5 ml)と水(10 ml)を加え、蒸留後、蒸留残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)および飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、蒸留した。この蒸留残渣を蒸留すると、3, 3-ジメチル-2-オキソ-ペンチルホスホン酸ジメチルが得られた(収量 3.36g, 0.015 mol, 収率: 50%, bp=115~117°C/0.5 mmHg)。この構造は以下のデータにより

確認した。

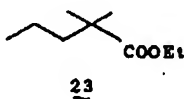
IR (液膜法) : 2950, 2870, 1690, 1450,
1380, 1360, 1310, 1250,
1175, 1030, 910, 860,
830, 800, 710 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.82 (3H, t, $J=7.5$
Hz); 1.13 (6H, s); 2.4~2.7
(2H, m); 3.14 (2H, d, $J=$
2.15 Hz); 3.80 (6H, d, $J=$
11.2 Hz)

MASS (CI法, m/e) : 223 ($M^+ + 1$)

参考例 2.3

2, 2-ジメチルペンタン酸エテル (23)



アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF (50
ml) と無水ジイソプロピルアミン (8.8 ml, 6.3

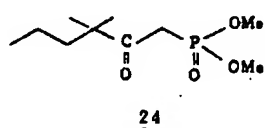
IR (液膜法) : 2975, 2950, 2890, 2745,
1730, 1480, 1460, 1390,
1370, 1330, 1300, 1280,
1260, 1230, 1180, 1150,
1120, 1100, 1070, 1030,
970, 950, 930, 890, 860,
780, 760, 750 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.81~0.97 (3H, m);
1.11~1.58 (13H, m); 4.19
(2H, q, $J=7.1$ Hz)

MASS (CI法, m/e) : 159 ($M^+ + 1$)

参考例 2.4

3, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘキシルホス
ホン酸ジメチル (24)



mmol) を加え水浴した。1.0 分後、1.42 規定
の n -ブチルリチウム (4.44 ml, 6.3 mmol)
を加えて 30 分間攪拌し、さらに無水 THF (15
ml) に溶かしたイソ酪酸エテル (7 ml, 3.2 mmol)
を加えて 30 分間攪拌した。ついでこの反応混合
物に HMPA (3.3 ml, 2.0 mmol) を加えて 1.0 分
間攪拌した後、ヨウ化プロピル (6.1 ml, 6.3
mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応
混合物に 6 規定塩酸を加えて pH 7 とし、水 (100
ml) を加え、エーテル (150 ml \times 3) で抽出し
た。有機層を水 (100 ml) および飽和食塩水で
洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ワイツト
マーカラムを用いてエーテルと THF を留去した後、
残渣を減圧蒸留すると、無色油状物の 2, 2-ジ
メチルペンタン酸エテルが得られた (収量 3.81 g,
2.41 mmol, 収率 4.6%, b.p. = 53 $^{\circ}\text{C}$ / 15 mmHg)。
この構造は以下のデータより確認した。

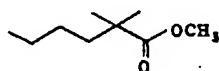
アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF (120
ml)、メチルホスホン酸ジメチル (6.5 ml, 60.3
mmol) を加え、-78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。2.0 分後、
1.62 規定の n -ブチルリチウム (3.57 ml,
57.8 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、2.2
-ジメチルペンタン酸エテル (3.81 g, 2.41
mmol) を無水 THF (7 ml) に溶かして加えた。
反応混合物を -78 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間、次いで室温で
30 分間攪拌した後、酢酸を加え反応液が弱酸性
であることを確認し、THF を留去した。残渣を酢
酸エテル (150 ml \times 3) で抽出し、有機層をあ
わせて水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml)
で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で
無色油状物を得た。これを減圧蒸留すると 3, 3
-ジメチル-2-オキソ-ヘキシルホスホン酸ジ
メチルが得られた (収量 4.61 g, 1.95 mmol,
収率 8.1%, b.p. = 127~130 $^{\circ}\text{C}$ / 0.7 mmHg)。
この構造は以下のデータより確認した。

IR (液膜法) : 3475, 2960, 2940, 2880,
1720, 1700, 1480, 1460,
1390, 1370, 1320, 1260,
1180, 1030, 990, 960, 860,
840, 810, 740, 720 cm^{-1}
NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.60~0.80 (3H, m);
0.85~1.45 (10H, m); 2.98 (2H,
d, $J=21.3\text{Hz}$); 3.64 (6H, d,
 $J=11.0\text{Hz}$)

MASS (CI法, m/e) : 237 ($M^+ + 1$)

参考例 25

2, 2-ジメチル-ヘキサノ酸メチルエステル(25)



25

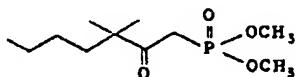
アルゴン下、無水ジイソプロピルアミン (14.8
g, 0.146 mol) を無水 THF (90 ml) に溶か

IR (液膜法) : 2940, 2855, 1720, 1460,
1425, 1380, 1360, 1315,
1265, 1200, 1140, 1090,
1070, 980, 940, 910, 860,
800, 760, 725 cm^{-1}
NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.7~1.0 (3H, m);
1.16 (6H, s); 1.0~1.7 (6H,
m); 3.66 (3H, s)

MASS (CI法, m/e) : 159 ($M^+ + 1$)

参考例 26

3, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘプタールホス
ホン酸ジメチル(26)



26

アルゴン下、メチルホスホン酸ジメチル (9.2
g, 0.08 mol) を無水 THF (60 ml) に溶かし、

し、-50℃で撹拌している中へ n-ブチルリチ
ウム (1.62 N, 90 ml, 0.146 mol) を 30
分かけて滴下し、ついで、無水 THF (10 ml) に
溶かしたイソ酪酸 (6.4 g, 0.073 mol) を滴
下した。30分間撹拌後、-5℃にして、さらに
無水 THF (10 ml) に溶かした n-ブチルプロマ
イド (15.0 g, 0.11 mol) を滴下した。30
分後、6規定塩酸で pH=2 にし、酢酸エチル (60
ml × 2 回) で抽出し、ついで、酢酸エチル層を、
水 (30 ml × 1 回) および飽和食塩水 (20 ml ×
1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、蒸
留した。蒸留残液をエーテル (50 ml) に溶かし、
氷冷下でジアゾメタンエーテル溶液を過剰に加え
た。蒸留後、蒸留すると無色透明な液体、2, 2-
ジメチル-ヘキサノ酸メチルエステルが得られ
た (収量 8.2 g, 0.052 mol, 収率 71%,
b.p. = 69~70℃/25 mmHg)。この構造は以下
のデータより確認した。

-78℃で撹拌している中へ n-ブチルリチウム
(1.62 N, 49.5 ml, 0.08 mol) を 30 分間
かけて滴下した。ついで、無水 THF (10 ml) に
溶かした 2, 2-ジメチルヘキサノ酸メチルエス
テル (5.0 g, 0.032 mol) を 30 分間かけて
滴下し、室温にもどした。反応混合物に、氷冷下
で、酢酸 (5 ml) と水 (10 ml) を加え、蒸留し
た。蒸留残液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル
(50 ml × 2 回) で抽出し、ついで酢酸エチル層
を水 (20 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml ×
1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、蒸
留した。蒸留残液を蒸留すると、無色透明な油状
の 3, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘプタールホス
ホン酸ジメチルが得られた (収量 4.74 g,
0.019 mol, 収率 59.3%, b.p. = 108~
111℃/0.2 mmHg)。この構造は以下のデータ
で確認した。

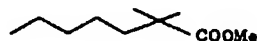
IR (液膜法): 3380, 2950, 2860, 1700, 1460, 1380, 1365, 1320, 1250, 1180, 1030, 940, 915, 866, 840, 800, 720 cm^{-1}

NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 0.89 (3H, t, $J=6.4\text{Hz}$); 1.14 (6H, s); 1.0~1.7 (6H, m); 3.15 (2H, d, $J=21.5\text{Hz}$); 3.8 (6H, d, $J=11.0\text{Hz}$)

MASS (EI法, m/e): 250 (M^+)

参考例 27

2, 2-ジメチル-ヘプタン酸メチル (27)



(27)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF

b.p. = 60°C / 2.5 mmHg。この構造は以下のデータにより確認した。

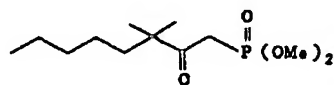
IR (液膜法): 2950, 2860, 1724, 1452, 1382, 1361, 1319, 1283, 1259, 1188, 1142, 1100, 1079, 1042, 1014, 987, 942, 930, 894, 865, 853, 832, 800, 769, 722 cm^{-1}

NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 0.89~0.98 (3H, m); 1.16 (6H, s); 1.01~1.60 (8H, m); 3.65 (3H, s)

MASS (CI法, m/e): 173 ($M^+ + 1$)

参考例 28

3, 3-ジメチル-2-オキソ-オクタールホスホン酸ジメチル (28)



(28)

(200 ml)、無水ジイソプロピルアミン (23.8 ml, 0.17 mol) を加え、氷冷した。10 分後、1.44 規定の n-ブチルリチウム (120.7 ml, 0.17 mol) を加え、20 分間攪拌し、さらにイソ酪酸 (7.37 ml, 0.079 mol) を加え、20 分間攪拌した。ついで、この反応混合物に n-ペンチルプロマイド (10.8 ml, 0.087 mol) を加えて 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 ml) を加え、さらに 6 規定塩酸 (30 ml) を加え、エーテル (150 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (500 ml) および飽和食塩水 (500 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (40 g) で乾燥した後濃縮した。残液に酢酸エチル (10 ml) を加え、氷冷した後、ジアゾメタンで処理し、濃縮すると、9.29 g の無色油状物が得られた。これを蒸留すると無色油状物の 2, 2-ジメチル-ヘプタン酸メチルが得られた (収量 5.9828 g, 0.035 mol, 収率 45%)。

アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF (100 ml)、メチルホスホン酸ジメチル (6.4 ml, 59.0 mmol) を加え、-78°C に冷却した。20 分後、1.44 規定の n-ブチルリチウム (41.0 ml, 59.0 mmol) を加え、20 分間攪拌した後、2, 2-ジメチル-ヘプタン酸メチル (4.0145 g, 23.6 mmol) を加えた。反応混合物を -78°C で 15 分間攪拌し、さらに室温で 25 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を加え、酢酸エチル (80 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (250 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (40 g) で乾燥した後、濃縮すると 5.70 g の無色油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) によつて精製すると、3, 3-ジメチル-2-オキソ-オクタールホスホン酸ジメチル (2.4856 g, 9.42 mmol) が 40% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3455, 2950, 2860, 1702,

1442, 1384, 1364, 1323,

1248, 1182, 1023, 928,

866, 839, 803, 711 cm^{-1} NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 0.70~0.96 (3H, m);

0.98~1.61 (8H, m); 1.13 (6H,

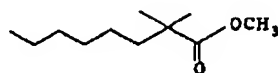
s); 3.12 (2H, d, $J=21.34\text{Hz}$);3.77 (6H, d, $J=11.21\text{Hz}$)MASS (CI法, m/e): 265 ($M^+ + 1$)

(以下余白)

参考例 29

2, 2-ジメチル-オクタノ酸メチルエステル

(29)



(29)

無水ジイソプロピルアミン (19.2g, 0.19 mol) を、無水THF (150ml) に溶かし、アルゴン下-20℃で撹拌しながら、 α -ブチルリチウム (1.61N, 132ml, 0.19 mol) を滴下し、30分間撹拌後、オクタノ酸メチルエステル (10.0g, 0.063 mol) を滴下し、30分間撹拌した。さらに、この反応混合物に、HMPA (10.3g, 0.057 mol) と、ヨウ化メチル (27.0g, 0.19 mol) を加え、そのまゝ-20℃で2時間撹拌した後、室温にもどして1時間撹拌した。6規定塩酸を用いて氷冷下で反応混合物を $\text{pH}=7$ にし、分液した。水層をエーテル (30ml

$\times 2$ 回) で抽出し、有機層を合わせ、水 (30ml $\times 2$ 回) および飽和食塩水 (30ml $\times 2$ 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を蒸留すると、2-メチル-オクタノ酸メチルエステルを45%含む2, 2-ジメチル-オクタノ酸メチルエステル (6.93g) が得られた。この混合エステルを、以下の再反応により精製した。

アルゴン下、無水ジイソプロピルアミン (8.1g, 0.08 mol) を無水THF (80ml) に溶かし、-20℃で撹拌しながら α -ブチルリチウム (1.44N, 55.6ml, 0.08 mol) を滴下し、30分間撹拌後、上記で合成した混合エステル (6.93g) を滴下し、30分間撹拌した。さらに、この反応混合物にHMPA (4.3g, 0.024 mol) とヨウ化メチル (12.7g, 0.09 mol) を加え、1時間撹拌後、室温にもどした。6規定塩酸を用い、反応混合物を氷冷下で $\text{pH}=7$ にし、

分液した。水層をエーテル (30ml $\times 1$ 回) で抽出し、有機層を合わせて、水 (20ml $\times 1$ 回) および飽和食塩水 (20ml $\times 1$ 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を蒸留すると、2, 2-ジメチル-オクタノ酸メチルエステルが得られた (収量4.54g, 0.024 mol, 収率39%, b.p. = 110~112℃/35 mm Hg)。この構造は以下のデータにより確認された。

IR (液膜法): 2925, 2860, 1730, 1450,

1430, 1370, 1315, 1250,

1190, 1140, 1100, 1080,

980, 765, 720 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 0.6~1.0 (3H, m);

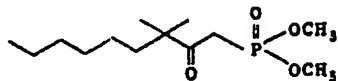
1.15 (6H, s); 1.0~1.8 (10H,

m); 3.64 (3H, s)

MASS (CI法, m/e): 187 ($M^+ + 1$)

参考例 30

3, 3-ジメチル-2-オキソ-ノナニルホスホン酸ジメチル (30)



30

アルゴン下、メチルホスホン酸ジメチル (7.6 g, 0.061 mol) を無水 THF (70 ml) に溶かし、 -78°C で攪拌しながら n -ブチルリチウム (1.44 N, 4.24 ml, 0.061 mol) を滴下し、30 分後、2, 2-ジメチル-オクタノールメチルエステル (4.5 g, 0.024 mol) を滴下した。30 分間攪拌後、室温にもどした。次いで水浴下で酢酸 (3.8 ml) と水 (10 ml) を加え、濃縮した。濃縮残液に水 (20 ml) を加え、酢酸エテル (50 ml \times 2 回) で抽出し、酢酸エテル層を水 (20 ml \times 1 回) および飽和食塩水 (20 ml \times 1

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (9.0 ml, 6.44 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、 n -ブチルリチウム (1.61 規定, 4.00 ml, 6.44 mmol) を -78°C で滴下した。 -78°C で 30 分間攪拌した後、ノナン酸エテル (10.00 g, 5.37 mmol) を滴下した。 -78°C で 30 分間攪拌した後、メチル化メチル (3.7 ml, 59.1 mmol) を HMPA (2.8 ml, 16.1 mmol) に溶かして滴下し、 -78°C で 3 時間半攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加え、これをエーテル (50 ml \times 4) で抽出し、ついでエーテル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。蒸留すると黄色液体の 2-メチルノナン酸エテルが得られた (収量 9.6892 g, 収率 9.1%, 沸点 $63\sim 64^{\circ}\text{C}/0.7\text{ mmHg}$)。この構造は以下のデータにより確認した。

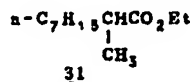
回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残液を蒸留すると、3, 3-ジメチル-2-オキソ-ノナニルホスホン酸ジメチルが得られた (収量 5.34 g, 0.0192 mol, 収率 79%, $b.p.$ $137\sim 140^{\circ}\text{C}/0.6\text{ mmHg}$)。この構造は以下のデータにより確認された。

IR (液膜法): 2950, 2930, 2850, 1695, 1456, 1380, 1360, 1250, 1180, 1060, 1030, 860, 830, 800, 720 cm^{-1}
NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.6~1.0 (3H, m); 1.15 (6H, s); 1.0~1.8 (10H, m); 3.64 (3H, s)

MASS (CI 法, m/e): 279 ($M^+ + 1$)

参考例 31

2-メチルノナン酸エテル (31)

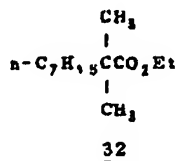


IR (液膜法): 2925, 2855, 1731, 1456, 1371, 1344, 1243, 1168, 1095, 1025, 862, 726 cm^{-1}
NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 0.70~1.90 (21H, m); 2.19~2.57 (1H, m); 4.12 (2H, q, $J=7.11\text{ Hz}$)

MASS (CI 法, m/e): 201 ($M^+ + 1$)

参考例 32

2, 2-ジメチルノナン酸エテル (32)



アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (10.7 ml, 7.66 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、 n -ブチルリチウム (1.61 規定, 4.76 ml, 7.66 mmol) を -78°C で滴下した。 -78°C で 30 分間攪拌した後、2-メチルノナ

ン酸エチル (9.6028g, 47.9 mmol) を滴下した。-78℃で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (5.5 ml, 88.3 mmol) を HMPA (2.5 ml, 14.4 mmol) に溶かして滴下し、-78℃で40分間、次いで0℃で40分間、さらに室温で45分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加え、これを酢酸エチル (50 ml × 4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。蒸留すると、無色液体の2, 2-ジメチルノナン酸エチルが得られた (収量9.6627g, 収率94.1%, 沸点53~65.5℃/0.22 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2930, 2855, 1725, 1460, 1378, 1360, 1315, 1301, 1273, 1243, 1178, 1144, 1110, 1094, 1028, 942,

エチル (5.00g, 23.3 mmol) を滴下し、-78℃で20分間、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 酢酸エチル) により精製し、純粋な3, 3-ジメチル-2-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸ジメチル (2.3312g, 7.97 mmol) が34%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3440, 2930, 2855, 1701, 1461, 1386, 1366, 1251, 1181, 1031, 870, 843, 805, 722cm⁻¹

NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 0.70~1.63 (21H, m); 3.14 (2H, d, J=21.32Hz); 3.80 (6H, d, J=11.22Hz)

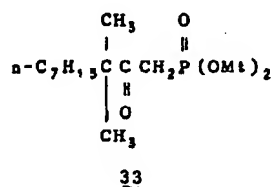
864, 772, 722cm⁻¹

NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 0.70~1.69 (24H, m); 4.11 (2H, q, J=7.11Hz)

MASS (CI法, m/e): 215 (M⁺+1)

参考例 3 3

3, 3-ジメチル-2-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸ジメチル (33)

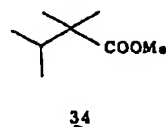


アルゴン気流下、メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸 (6.1 ml, 56.0 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、n-ブチルリチウム (1.61 規定, 34.7 ml, 55.9 mmol) を-78℃で滴下した。15分間攪拌した後、2, 2-ジメチルノナン酸

MASS (CI法, m/e): 293 (M⁺+1)

参考例 3 4

2, 2, 3-トリメチル-5-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸 (34)



アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF (250 ml)、無水ジイソプロピルアミン (27.1 ml, 194 mmol) を加え、-78℃に冷却した。20分後、1.59 規定の n-ブチルリチウム (122 ml, 194 mmol) を加えて20分間攪拌し、イソ吉草酸メチル (15g, 129 mmol) を加え、さらに30分間攪拌した。この反応混合物にヨウ化メチル (9.64 ml, 155 mmol) を HMPA (11.22 ml, 64.5 mmol) に溶かして加え、-78℃で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 ml) を加え、エーテル

(150 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水(500 ml)、飽和食塩水(500 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(60 g)で乾燥した後、濃縮し、蒸留すると、1.2854 g の無色油状物が得られた。

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF(250 ml)、無水ジイソプロピルアミン(2232 ml, 159 mmol)を加え、-78℃に冷却した。20分後、1.49規定のn-ブチルリチウム(106.9 ml, 159 mmol)を加え、20分間攪拌した後、上記反応で得られた無色油状物(8.28⁴ g)を加え、さらに30分間攪拌した。この反応混合物にメチル化メチル(9.91 ml, 159 mmol)をHMPA(11.1 ml, 63.7 mmol)に溶かして加え、1時間30分-78℃で攪拌し、さらに0℃で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(200 ml)を加え、エーテル(150 ml × 3)で抽出した。有機層を合わせて

水(500 ml)、飽和食塩水(500 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(60 g)で乾燥した後、濃縮し、蒸留すると、無色油状物の2, 2, 3-トリメチル-酪酸メチルが得られた(収量7.2624 g, 50.4 mmol, 39%, b.p.: 140~144℃/760 mmHg)。この構造は以下のデータより確認した。

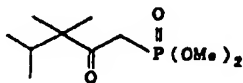
IR (液膜法): 2970, 2880, 1723, 1400, 1379, 1330, 1261, 1188, 1158, 1132, 1099, 1063, 1004, 984, 944, 893, 840, 779, 739 cm⁻¹

NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 0.84 (6H, d, J = 6.81 Hz); 1.09 (6H, s); 1.80~2.14 (1H, m); 3.66 (3H, s)

MASS (CI法, m/e): 145 (M⁺+1)

参考例 35

3, 3, 4-トリメチル-2-オキソ-ペンチルホスホン酸ジメチル(35)



35

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF(70 ml)、メチルホスホン酸ジメチル(5.18 ml, 47.87 mmol)を加え、-78℃に冷却した。20分後、1.49規定のn-ブチルリチウム(32.1 ml, 47.87 mmol)を加え、20分間攪拌した後、2, 2, 3-トリメチル酪酸メチル(2.2978 g, 15.96 mmol)をN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(7.22 ml, 47.87 mmol)に溶かして加えた。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、さらに室温で一晩攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(70 ml)

を加え、酢酸エチル(50 ml × 3)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(150 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(40 g)で乾燥した後、濃縮すると、3.48 g の無色油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル)によつて精製すると、3, 3, 4-トリメチル-2-オキソ-ペンチル-ホスホン酸ジメチル(2.3818 g, 10.09 mmol)が63%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3425, 2950, 1699, 1640, 1452, 1381, 1363, 1240, 1179, 1020, 922, 861, 808, 745 cm⁻¹

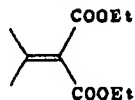
NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 0.77 (6H, d, J = 6.61 Hz); 0.99 (6H, s); 1.65~2.08 (1H, m); 3.07 (2H, d, J = 21.3 Hz); 3.73 (6H, s)

d, J = 11.21 Hz)

MASS (EI法, m/e): 236 (M⁺)

参考例 36

イソプロピリデンマロン酸ジエテル (36)



36

500 ml三口フラスコに、マロン酸ジエテル (133 g, 0.63 mol)、アセトン (72 g, 1.24 mol)、無水酢酸 (106 g, 1.05 mol)、塩化亜鉛 (17.0 g, 0.125 mmol) を入れて、24時間還流した。反応混合液にベンゼン (200 ml) を加え、水 (100 ml × 4) で洗った。水層はベンゼン (50 ml × 2) で再抽出し、有機層を合わせて濃縮し、残液を減圧下で蒸留すると、油状のイソプロピリデンマロン酸ジエテル (68.0 g, 0.34 mol, b.p.: 112°C/9 mmHg) が41.0%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

THF (200 ml) を加え、-50°Cに冷却し、酢酸銅 (水和物) (2.42 g, 1.21 mmol) を加えた。この溶液にイソプロピリデンマロン酸ジエテル (22 g, 11.0 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かした溶液を-50°Cでゆっくり加えた。-50°Cで2時間攪拌した後、室温で1規定塩酸 (260 ml) を加えた。この混合液を酢酸エテル (500 ml, 100 ml × 3) で抽出し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えて伊過した。伊液の水層と有機層を分離し、有機層を飽和食塩水 (300 ml) で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残液を減圧下で蒸留すると、2-エトキシカルボニル-3,3-ジメチルヘキサノ酸エテル (24.92 g, 10.2 mmol, b.p. 85-87°C/1 mmHg) が92.7%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2960, 1750, 1730, 1460,

データにより確認した。

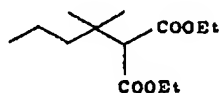
IR (液膜法): 2980, 1730, 1650, 1450, 1380, 1300, 1260, 1220, 1120, 1070, 1030, 930, 870, 800, 740 cm⁻¹

NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 1.29 (6H, t, J = 7.1 Hz); 2.01 (6H, s); 4.23 (4H, q, J = 7.1 Hz)

MASS (EI法, m/e): 200 (M⁺)

参考例 37

2-エトキシカルボニル-3,3-ジメチルヘキサノ酸エテル (37)



37

n-プロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液 (1.62規定, 149 ml, 24.2 mmol) に無水

1390, 1370, 1310, 1230, 1200, 1120, 1090, 1040 cm⁻¹
NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 0.7-1.0 (3H, m); 1.0-1.6 (10H, m); 1.14 (6H, s); 3.31 (1H, s); 4.17 (4H, q, J = 7.1 Hz)

MASS (CI法, m/e): 245 (M⁺ + 1)

参考例 38

3,3-ジメチルヘキサノ酸エテル (38)



38

2-エトキシカルボニル-3,3-ジメチルヘキサノ酸エテル (24.5 g, 10.0 mmol) をエタノール (150 ml) に溶かし、Cの溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (180 ml, 180 mmol) を加えて室温で24時間、さらに40°Cで2時間攪拌した。反応液に3規定塩酸 (60 ml, 180 mmol) を加え、溶液が150 mlになるまで濃縮

し、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。水層は酢酸エチル (50 ml × 2) で再抽出し、有機層を合わせて水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた溶液を濃縮し、濃縮物を 180 °C で 2.5 時間精製した。この反応混合物にエーテル (30 ml) を加え、ジアゾメタンで処理し、エーテルを留去後減圧下で蒸留すると、油状の 3, 3-ジメチルヘキサノ酸エチル (11.07 g, 64.4 mmol, b.p. 87-94 °C / 22 mm Hg) が 64.4 % の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

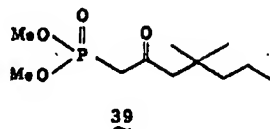
IR (液膜法): 3000, 2920, 1740, 1470, 1400, 1380, 1340, 1230, 1140, 1100, 1070, 1040 cm^{-1}
 NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.7-1.5 (10H, m); 0.98 (6H, s); 2.17 (2H, s); 4.11 (2H, q, $J=7.1$ Hz)
 MASS (EI 法, m/e): 172 (M^+)

(10 ml) を加えて有機層を分離し、有機層を水 (80 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を減圧下で蒸留すると油状の 4, 4-ジメチル-2-オキソヘプタールホスホン酸ジメチル (8.11 g, 32.4 mmol, b.p. 101-104 °C / 0.03 mm Hg) が 79.8 % の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3500, 2970, 2900, 1720, 1460, 1400, 1370, 1270, 1190, 1040, 940, 890, 820, 720 cm^{-1}
 NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.6-1.5 (7H, m); 0.96 (6H, s); 2.48 (2H, s); 3.03 (2H, d, $J=22.7$ Hz); 3.76 (6H, d, $J=11.2$ Hz)
 MASS (CI 法, m/e): 251 (M^++1)

参考例 39

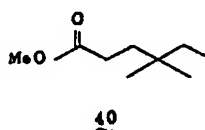
4, 4-ジメチル-2-オキソヘプタールホスホン酸ジメチル (39)



メチルホスホン酸ジメチル (11.7 g, 102 mmol) を無水 THF (200 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下でこの溶液を -78 °C に冷却し、 α -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.63 規定, 62.3 ml, 102 mmol) を加え 30 分間撹拌した。この反応液に、3, 3-ジメチルヘキサノ酸エチル (7.00 g, 40.6 mmol) を無水 THF (50 ml) に溶かした溶液を -78 °C で加え、30 分間撹拌し、次いで室温で 2 時間撹拌した。反応溶液に酢酸を加えて中和し、水 (20 ml) を加えた後、濃縮した。残渣に酢酸エチル (200 ml) と水

参考例 40

4, 4-ジメチルヘキサノ酸メチル (40)



100 ml の三口フラスコにマグネシウム (24.3 g, 100 mmol) と少量のヨウ素を入れ、ヨウ素の蒸気が出るまで加熱した。冷却後、2-クロロ-2-メチルプロパン (10.7 g, 100 mmol) を無水エーテル (40 ml) に溶かした溶液のうちの 4 ml を加えた。残りの溶液をエーテルがゆつくり還流する程度の速さで滴下し、滴下後室温で 1 時間撹拌し、無水 THF (50 ml) を加えた。

次に塩化第一銅 (19.8 g, 200 mmol) を 500 ml の三口フラスコに入れ、この中に無水 THF (150 ml) を加え、つづいて、上記で調製したグリニャール試薬を 0 °C でゆつくり加えた。

この反応溶液にβ-プロピオラクトン(8.00g, 83.3mmol)を無水THF(100ml)に溶かした母液を0℃で2時間かけて滴下した。0℃で2時間、次いで室温で6時間攪拌し、反応混合物に3規定塩酸(100ml)と水(100ml)を加え、エーテルで抽出した。有機層を濃縮後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)とエーテルを加え、有機層と水層を分離後、水層に3規定塩酸をpH=1になるまで加えた。この溶液をエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣にエーテル(20ml)を加え、ジアゾメタンでエステル化した。エーテルを除去した後残渣を減圧下で蒸留すると油状の4,4-ジメチルヘキサン酸メチル(3.11g, 19.7mmol, b.p. 80-83℃/2.2mmHg)が23.6%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2960, 1740, 1460, 1440,

mmol)を無水THF(80ml)に溶かし、アルゴン雰囲気下でこの溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.63規定, 29.1ml, 47.5mmol)を加え、30分間攪拌した。この反応液に4,4-ジメチルヘキサン酸メチル(3.00g, 19.0mmol)を無水THF(15ml)に溶かした溶液を-78℃で加え、30分間攪拌した後、室温にもどした。酢酸を加えて反応液を中和し、少量の水を加えた後濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を減圧下で蒸留すると、油状の5,5-ジメチル-2-オキソヘプタールホスホン酸ジメチル(3.38g, 13.3mmol, b.p. 120-122℃/0.18mmHg)が71.1%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(KBr法): 3500, 2970, 1710, 1460, 1390, 1370, 1270, 1190,

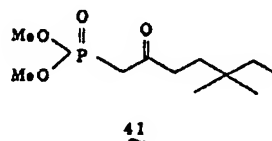
1390, 1370, 1310, 1280, 1260, 1200, 1170, 1070, 1020, 1000, 900, 870, 860, 790cm⁻¹

NMR(90MHz, CDCl₃, δ): 0.6-1.05(9H, m); 1.05-1.4(2H, m); 1.4-1.7(2H, m); 2.1-2.4(2H, m); 3.66(3H, s)

MASS(CI法, m/e): 159(M⁺+1)

参考例 4 1

5,5-ジメチル-2-オキソヘプタールホスホン酸ジメチル(41)



メチルホスホン酸ジメチル(5.89g, 47.5

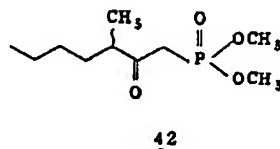
1040, 870, 840, 810cm⁻¹

NMR(90MHz, CDCl₃, δ): 0.7-1.0(9H, m); 1.05-1.7(4H, m); 2.4-2.8(2H, m); 3.10(2H, d, J=22.7Hz); 3.79(6H, d, J=11.2Hz)

MASS(CI法, m/e): 251(M⁺+1)

参考例 4 2

3-メチル-2-オキソヘプタールホスホン酸ジメチル(42)



3-メチル-2-オキソ-5-ヘプタールホスホン酸ジメチル(10.0g, 0.043mol)を酢酸エチル(100ml)に溶かし、10%-パラジウム-活性炭(5.0g)を加え、水素雰囲気下で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、母液

を濃縮した。濃縮残渣を減圧下で蒸留すると無色の油状物である3-メチル-2-オキソ-ヘプタルホスホン酸ジメチルが得られた(収量8.12g, 0.034mol, 収率80%, b.p. 90~92℃/0.05mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3490, 2960, 2930, 2870, 2855, 1715, 1460, 1400, 1380, 1260, 1185, 1030, 880, 840, 810, 725, 680 cm^{-1}
 NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 0.89(3H, t, $J=5.7\text{Hz}$); 1.10(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); 1.0~2.0(6H, m); 2.5~2.9(1H, m); 3.12(2H, d, $J=22.4\text{Hz}$); 3.77(6H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

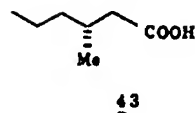
MASS(EI法, m/e): 236(M^+)

例43

4-3-メチルヘキサン酸(43)

乾燥した。エーテルを留去後、180℃の油浴中で炭酸ガスが発生しなくなるまで加熱し、減圧蒸留によつて精製すると、4-3-メチルヘキサン酸(172g, 1.323mol, b.p. 112~113℃/15mmHg)が76%の収率で得られた。

4-3-メチルヘキサン酸(110g, 0.845mol)を95gエタノール(500ml)に溶かし、その熱溶液にL-シンコニジン(225g, 0.764mol)を加え、不溶物を濾過した後、濾液に200mlの水を加え、氷冷して結晶を得た。さらに80gエタノールで再結晶を繰り返してシンコニジン塩(40g)を得た。これを10%塩酸で分解し、エーテル(500ml \times 4)で抽出した。エーテル層を合わせて減水硫酸ナトリウムで乾燥した後蒸留した。この残渣を減圧蒸留にて精製し、光学純度98%の4-3-メチルヘキサン酸(10.6g, 0.0815mol, b.p. 118~119℃/17mmHg)を19.3%の収率で得た。この構造は以下のデータにより確認した。



アルゴン気流下、金属ナトリウム(42.0g, 1.827mol)を無水エタノール(500ml)に溶かした。この溶液にマロン酸エチル(289.3g, 1.806mol)を攪拌しながら一気に加え、更に2-ブロモペンタン(262.6g, 1.738mol)を初めはゆつくり滴下し、臭化ナトリウム沈殿が析出した後はエタノールがゆつくり蒸発する速度で滴下した。滴下終了後3時間還流し、室温にもどして50%水酸化カリウム水溶液(510g)をゆつくり滴下し、再びゆつくり昇温して4時間還流した。エタノールを留去した後500mlの炭塩酸を加え1時間還流した。室温にもどしてエーテル(500ml \times 3)で抽出し、飽和食塩水(200ml \times 2)で洗い、無水硫酸ナトリウムで

データにより確認した。

$[\alpha]_D^{27} = -2.20^\circ$ ($c=1.0$ neat)

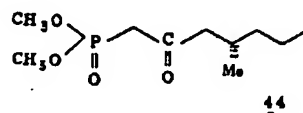
IR(液膜法): 3500~2300, 2955, 2920, 2825, 1705, 1460, 1455, 1405, 1375, 1300, 1240, 1200, 1150, 1125, 1100, 930 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 0.8~1.1(6H, m); 1.2~1.5(4H, m); 1.7~2.5(3H, m); 1.17(1H, s)

MASS(EI法, m/e): 130(M^+)

例44

(48)-4-メチル-2-オキソ-ヘプタルホスホン酸ジメチル(44)



L-3-メチルヘキサノ酸 (10 g, 76.9 mmol) に過剰のジメチルエーテル溶液を加え、濃縮後減圧蒸留をして、L-3-メチルヘキサノ酸メチルエステル (8.7 g, 60.4 mmol, b.p. 105~107°C/105 mmHg) を収率 74% で得た。

次にメチルホスホン酸ジメチル (13.6 g, 110 mmol) を無水 THF (200 ml) に溶かし、アルゴン気流下で 78°C で攪拌しながら 1.63 規定の n-ブチルリチウム (65 ml, 106 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。ここへ無水 THF (20 ml) に溶かした L-3-メチルヘキサノ酸メチル (6.92 g, 48 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。酢酸 (6.7 ml) で中和した後水 (70 ml) を加えた。濃縮後残渣をエーテル (200 ml × 2) で抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水 (40 ml × 2) で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後減圧蒸留によつて精製し、

(285.5 g, 279 mmol) に攪拌しながら三氯化リン (657.2 g, 243 mmol) を滴下した。滴下終了後 0°C で更に 2 時間、次いで室温で終夜攪拌を続けた。砕氷 (300 g) を注意して添加し、発熱が小さくなってから更に 1 時間攪拌した。有機層を分離した移水層をエーテル (500 ml × 3) で抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水 (300 ml × 2)、5% 炭酸ナトリウム水溶液 (250 ml × 2) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後蒸留で精製して 2-プロモヘキサノ酸 (35.5 g, 2.15 mmol, b.p. 141~142°C/760 mmHg) を収率 77% で得た。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2955, 2920, 2860, 1465, 1455, 1375, 1285, 1235, 1190, 1145, 1045, 980, 900, 785, 730 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.8~1.05 (3H, m);

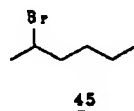
4(S)-メチル-2-オキソ-ヘプタールホスホン酸ジメチル (8.18 g, 34.6 mmol, b.p. 114~115°C/0.25 mmHg) が収率 72% で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.80~1.0 (6H, m); 1.15~1.40 (4H, m); 1.80~2.20 (1H, m); 2.48 (1H, d, $J=6.8$ Hz); 2.55 (1H, d, $J=6.3$ Hz); 3.09 (2H, d, $J=22.7$ Hz); 3.79 (6H, d, $J=11.2$ Hz)

MASS (EI 法, m/e): 236 (M^+)

参考例 45

2-プロモヘキサノ酸 (45)



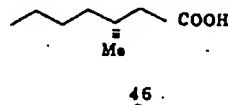
アルゴン気流下で、氷冷下 2-ヘキサノール

1.2~1.6 (4H, m); 1.70 (3H, d, $J=6.6$ Hz); 1.65~2.0 (2H, m); 3.8~4.3 (1H, m)

MASS (EI 法, m/e): 85 ($M^+ - \text{Br}$)

参考例 46

L-3-メチルヘプタン酸 (46)



アルゴン気流下、無水エタノール (900 ml) に金属ナトリウム (70.6 g, 3.07 mmol) を溶かし、攪拌しながらマロン酸エチル (510 g, 3.18 mmol) を添加した。更に、2-プロモヘキサノ酸 (475 g, 2.88 mmol) をゆつくり滴下し、臭化ナトリウムが析出した後はエタノールがゆつくり蒸発する速度で滴下した。滴下終了後 4 時間蒸留し、室温にして 50% 水酸化カリウム水溶液

(843g)を滴下し、5時間還流した。エタノールを去後濃塩酸(600ml)で中和して、エーテル(1ℓ×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮した後油浴中で、130℃で2時間、次に昇温して180℃で2時間半加熱し、残渣を減圧蒸留すると Δ -3-メチルヘプタン酸(310g, 2.15mol, b.p. 124~125℃/25mmHg)が75%の収率で得られた。

上で得られた Δ -3-メチルヘプタン酸(163g, 1.13mol)と Δ -シンコニシン(300g, 1.02mol)で塩をつくり、60%エタノールにより12回再結晶を行い、シンコニシン塩134gを得た。次にこれを10%塩酸(230ml)で分解し、エーテル(500ml×4)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後減圧蒸留をして光学純度98%の Δ -3-メチルヘプタン酸(37g, 0.257mol, b.p.=114~115℃/18mmHg)を収率45.5%で得た。この構造

Δ -3-メチルヘプタン酸(18.0g, 0.125mol)を無水メタノール(100ml)に溶かし、1mlの濃硫酸を添加して3時間還流した。メタノールを留去して5%炭酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、減圧蒸留をすると Δ -3-メチルヘプタン酸メチル(17.1g, 0.108mol)が収率86.5%で得られた。

次にメチルホスホン酸ジメチル(32.5g, 0.262mol)を無水THF(480ml)に溶かし、-78℃で1.63規定のn-ブチルリチウム(160ml, 0.261mol)を滴下し、30分間攪拌した。この反応液に Δ -3-メチルヘプタン酸メチル(16.5g, 0.104mol)を無水THF(25ml)に溶かして滴下し、-78℃で1時間、次いで室温で2時間攪拌した。この反応液に酢酸(19ml)と水(100ml)を加え、THFを留去し、エーテル(500ml×3)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(250ml×2)で洗い、

は以下のデータにより確認した。

$$[\alpha]_D^{25} = -3.44^\circ (\Delta=1.0 \text{ neat})$$

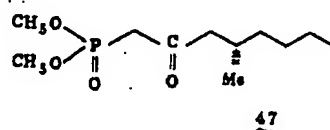
IR(液膜法): 3500~2200, 2950, 2910, 2860, 1705, 1460, 1455, 1405, 1375, 1300, 1280, 1225, 1190, 1150, 1125, 1100, 940 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 0.75~1.1(6H, m); 1.15~1.5(6H, m); 1.7~2.6(3H, m); 1.123(1H, s)

MASS(EI法, m/e): 132(M^+)

参考例47

(48)-4-メチル-2-オキソオクタルホスホン酸ジメチル(47)



無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、減圧蒸留にて精製すると(48)-4-メチル-2-オキソオクタルホスホン酸ジメチル(23.6g, 0.094mol, b.p. 124~125℃/0.5mmHg)が収率90%で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

$$[\alpha]_D^{25} = -3.0^\circ (c=1.157, \text{メタノール})$$

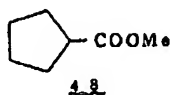
IR(液膜法): 3480, 2960, 2940, 2890, 2860, 1720, 1715, 1465, 1405, 1380, 1265, 1185, 1060, 1040, 955, 905, 880, 835, 810, 735, 720 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 0.80~1.0(6H, m); 1.15~1.35(6H, m); 1.80~2.20(1H, m); 2.45~2.65(2H, m); 3.08(2H, d, $J=22.6\text{Hz}$); 3.79(2H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

MASS(EI法, m/e): 250(M^+)

参考例 4 8

シクロペンタンカルボン酸メチル (4 8)



シクロペンタンカルボン酸 (8.0 g, 0.070 mol) をエーテル (30 ml) に溶かし、氷冷下で攪拌しながら過剰のジアゾメタンエーテル溶液をゆつくり加えた。エーテルを蒸留後残液を減圧蒸留すると無色透明な油状物シクロペンタンカルボン酸メチルが得られた (7.65 g, 0.053 mol, 収率 85.2%, b.p. 82~83°C/6.2 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2960, 2875, 1730, 1430, 1360, 1305, 1260, 1190, 1080, 1035, 1005, 910, 830, 755 cm⁻¹

にもどし1時間攪拌した。次に酢酸 (5.4 ml) と水 (10 ml) を加えた。蒸留後、蒸留残液に水 (30 ml) を加え、酢酸エーテル (100 ml × 2) で抽出した。有機層をあわせて、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留した。蒸留残液を減圧蒸留すると無色透明な油状の2-シクロペンチル-2-オキソエチルホスホン酸ジメチルが得られた (7.65 g, 0.035 mol, 収率 89.1%, b.p. 106~108°C/0.2 mmHg)。この構造は以下のデータより確認した。

IR (液膜法): 3460, 2870, 1700, 1445, 1390, 1355, 1255, 1180, 1015, 910, 865, 800 cm⁻¹

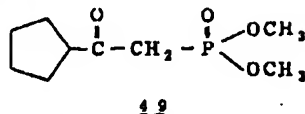
NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 1.4~2.0 (8 H, m); 2.8~3.3 (1 H, m); 3.14 (2 H,

NMR (90 MHz, CDCl₃, δ) 1.4~2.1 (8 H, m); 2.8~3.0 (1 H, m); 3.67 (3 H, s)

MASS (EI法, m/e): 128 (M⁺)

参考例 4 9

2-シクロペンチル-2-オキソエチルホスホン酸ジメチル (4 9)



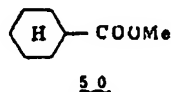
アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル (11.55 g, 0.093 mol) を無水 THF (150 ml) に溶かし、-78°C で攪拌している中へ n-ブチリチウムヘキサノール (1.67 規定, 56.1 ml, 0.094 mol) を滴下し、そのまま30分間攪拌した。この反応溶液に、無水 THF (10 ml) に溶かしたシクロペンタンカルボン酸メチル (5.0 g, 0.039 mol) を加え、30分間攪拌後0°C

d, J = 22.4 Hz); 3.79 (6 H, d, J = 11.2 Hz)

MASS (EI法, m/e): 220 (M⁺)

参考例 5 0

シクロヘキサンカルボン酸メチル (5 0)



シクロヘキサンカルボン酸 (7.4 g, 0.038 mol) をエーテル (30 ml) に溶かし、氷冷下で攪拌しながら、過剰のジアゾメタンエーテル溶液をゆつくり加え、エーテルを蒸留後、残液を減圧蒸留すると、無色透明な液体のシクロヘキサンカルボン酸メチルが得られた (収量 5.6 g, 0.039 mol, 収率 87.2%, b.p. 73~74°C/1.6 mmHg)。この構造は以下のデータで確認した。

IR (液膜法): 3460, 2930, 2850, 2660, 1740, 1450,

1415, 1380, 1305,
1270, 1190, 1170,
1130, 1070, 1040,
980, 890, 840, 795,
755 cm^{-1}

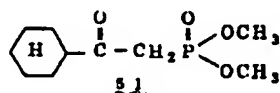
NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 1.0~2.6

(11H, m): 3.66 (3H,
s)

MASS(EI法, m/e): 142 (M^+)

参考例 5.1

2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチル(5.1)



アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル(11.73g, 0.095mol)を無水THF(150ml)に溶かし、 -78°C で撹拌しながらn-ブチ

ルリチウムヘキサン溶液(1.67N, 56.7ml, 0.095mol)を滴下し、そのまま30分間撹拌した。この反応溶液に無水THF(10ml)に溶かしたシクロヘキサンカルボン酸メチル(3.6g, 0.0394mol)を滴下し、30分間撹拌後、 0°C にもどし、酢酸(5.5ml)と水(10ml)を加えた。蒸餾後、蒸餾残渣に水(30ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸餾した。蒸餾残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状の2-シクロヘキシル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチルが得られた(収量8.62g, 0.037mol, 収率93.4%, b.p. 114~115 $^\circ\text{C}$ /0.25mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3450, 2920, 2840, 2650, 1695, 1440, 1390, 1365, 1305, 1280, 1180, 1130, 1025, 990, 915, 890, 855, 830, 795, 730, 680 cm^{-1}

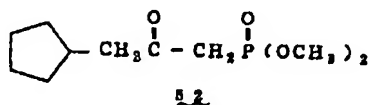
NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 0.8~2.1

(10H, m): 2.3~2.8
(1H, m): 3.13 (2H, d, J=22.4Hz): 5.70
(6H, d, J=11.2Hz)

MASS(EI法, m/e): 234 (M^+)

参考例 5.2

3-シクロペンチル-2-オキソ-プロピルホスホン酸ジメチル(5.2)



シクロペンチル酢酸(7.9g, 0.062mol)をエーテル(30ml)に溶かし、氷冷下で撹拌しながら過剰のジブチルエーテル溶液を加え、蒸餾後、残渣を減圧蒸留すると無色透明な液体のシクロペンチル酢酸メチルエステルが得られた(収量5.5g, 0.039mol, 収率62.5%, b.p. 64~65 $^\circ\text{C}$ /1.5mmHg)。次に、アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル(10.9g, 0.068mol)を無水THF(100ml)に溶かし、 -78°C で撹拌しながらn-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.58N, 55.7ml, 0.068mol)を滴下し、30分後さらに無水THF(10ml)に溶かした上記で合成したシクロペンチル酢酸メチル(3.0g, 0.035mol)を滴下し、そのまま30分間撹拌した。この反応溶液を 0°C にもどし、酢酸(5.3ml)と水(20ml)を加え、蒸餾後、蒸餾残渣に水(30ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20

ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状の3-シクロペンチル-2-オキソ-プロピルホスホン酸ジメチルが得られた(収量7.8g, 0.033mol, 収率94.7%, b.p. 110~112℃/0.13mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3450, 2950, 2850,

1670, 1600, 1565,

1450, 1405, 1370,

1310, 1250, 1175,

1130, 1110, 1050,

1025, 995, 875,

815, 780, 710, 645 cm⁻¹

NMR(90MHz, CDCl₃, δ): 0.7~1.2

(3H, m): 1.2~2.0

(2.0~2.4(1H, m)),

(4H, m): 2.87(2H,

IR(液膜法): 2900, 2830, 2650,

1725, 1435, 1385,

1345, 1275, 1250,

1225, 1180, 1150,

1100, 1070, 1000,

955, 930, 895, 860,

840, 790, 700 cm⁻¹

NMR(90MHz, CDCl₃, δ): 0.7~2.0

(11H, m): 2.19(2H,

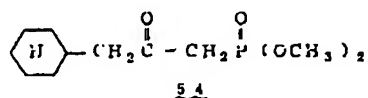
d, J=7.0Hz): 3.66

(3H, s)

MASS(CI法, m/e): 157(M⁺+1)

例54

3-シクロヘキシル-2-オキソ-プロピルホスホン酸ジメチル(54)



d, J=6.8Hz): 3.01

(2H, d, J=2.7Hz):

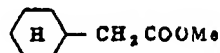
3.72(6H, d, J=11.2

Hz)

MASS(EI法, m/e): 234(M⁺)

参考例53

シクロヘキシル酢酸メチル(53)



シクロヘキシル酢酸(9.34g, 0.066mol)

をエーテル(30ml)に溶かし、氷冷下で攪拌しながら過剰のシアノメタンエーテル溶液をゆつくり加え、エーテルを濃縮後、残渣を減圧蒸留すると無色透明な液体のシクロヘキシル酢酸メチルが得られた(収量7.45g, 0.048mol, 収率72.4%, b.p. 86~88℃/12mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル(10.3g, 0.083mol)を無水THF(150ml)に溶かし、-78℃で攪拌しながらn-ブチルリチウムヘキサノール溶液(1.67N, 50ml, 0.083mol)を滴下し、30分後さらに無水THF(10ml)に溶かしたシクロヘキシル酢酸メチル(5.0g, 0.035mol)を加えそのまま30分間攪拌した。反応溶液を0℃にもどし酢酸(5ml)と水(10ml)を加え、濃縮し、残渣に水(30ml)を加えた後、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状物の3-シクロヘキシル-2-オキソ-プロピルホスホン酸ジメチルが得られた(収量7.4g, 0.0298mol, 収率85.3%, b.p. 118~122℃/0.23mmHg)。この構造は以下のデータで確認した。

IR (液膜法): 3450, 2905, 2840,

1705, 1440, 1395,

1375, 1350, 1250,

1030, 960, 930,

910, 895, 840, 820,

710 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 0.6 ~ 2.1

(1.1 H, m): 2.48 (2 H,

d, $J = 6.6 \text{ Hz}$): 3.06(2 H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$):3.78 (6 H, d, $J = 11.2$ Hz)MASS (EI法, m/e): 248 (M^+)

増補例 5.5

3-シクロヘキシルプロピオン酸メチル (5.5)



5.5

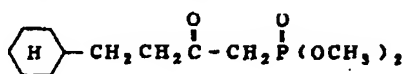
t, $J = 7.8 \text{ Hz}$): 3.86

(3 H, s)

MASS (EI法, m/e): 170 (M^+)

増補例 5.6

4-シクロヘキシル-2-オキソブチル-ホスホン酸ジメチル (5.6)



5.6

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル (9.0 g, 73 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、 -78°C で撹拌しながら n-ブチルリチウム (1.03 N, 4.5 ml, 73 mmol) を滴下し、30分後さらに無水 THF (10 ml) に溶かした 3-シクロヘキシルプロピオン酸メチル (5.0 g, 29.4 mmol) を滴下し、30分間撹拌した。この反応溶液を 0°C にもどし、酢酸 (4.4 ml) と水 (10 ml) を加え、撹拌後、残渣に水

3-シクロヘキシルプロピオン酸 (5.0 g,

32.1 mmol) をエーテル (30 ml) に溶かし、

氷冷下で撹拌しながら過剰のジアゾメタンエー

テル溶液を加え、撹拌後残渣を減圧蒸留すると無色

透明な液体の 3-シクロヘキシルプロピオン酸メ

チルが得られた (収量 4.8 g, 28.2 mmol, 収

率 88%, b.p. $95 \sim 99^\circ\text{C} / 8 \text{ mmHg}$)。この

構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2930, 2860, 1740,

1450, 1435, 1370,

1350, 1325, 1310,

1275, 1250, 1195,

1160, 1130, 1080,

1060, 1020, 990,

890, 845, 825, 800,

770 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 0.6 ~ 1.8

(1.3 H, m): 2.32 (2 H,

(30 ml) を加え、酢酸エテル (30 ml \times 2回)で抽出し、酢酸エテル層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、撹拌した。撹拌残渣を減圧

蒸留すると無色透明な油状の 4-シクロヘキシル

-2-オキソブチルホスホン酸ジメチルが得ら

れた (収量 6.3 g, 2.4 mmol, 収率 81.7%,

b.p. $138 \sim 142^\circ\text{C} / 0.05 \text{ mmHg}$)。この構

造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3500, 2925, 2860,

1710, 1445, 1400,

1365, 1310, 1260,

1180, 1030, 960,

880, 835, 810, 710,

665 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 0.6 ~ 1.8

(1.3 H, m): 2.63 (2 H,

t, $J = 7.4 \text{ Hz}$): 3.09

(2 H, d, 2 2.7 Hz);

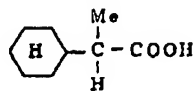
3.7 8 (4 H, d, J = 11.2

Hz)

MASS (EI法, m/e): 262 (M⁺)

例57

2-シクロヘキシルプロピオン酸(57)



57

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF (300 ml)、無水ジイソプロピルアミン(47.04 ml, 335.6 mmol)を加え、水冷した。20分後、1.63規定のn-ブチルリチウム(205.9 ml, 335.6 mmol)を加え、20分間攪拌し、さらにシクロヘキシル酢酸(14.914 g, 104.9 mmol)を加え、20分間攪拌した。ついで、この反応混合物に、HMPA(88.39 ml, 335.6 mmol)を加え、20分間攪拌した後、ヨウ化メチル(19.6

ml, 314.6 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に規定塩酸(40 cc)を加え、水(400 ml)を加えてエーテル(300 ml, 100 ml × 2)で抽出した。有機層を合わせて水(500 ml)および飽和食塩水(500 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(100 g)で乾燥した後、濃縮すると14.42 gの無色油状物が得られた。これを減圧蒸留すると無色結晶の2-シクロヘキシルプロピオン酸が得られた(収量12.9017 g, 79%, b.p. 105~110℃/0.3 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 63~64℃

IR (KBr法): 2910(3650~2150),

2850, 2650, 2550,

1700, 1454, 1437,

1411, 1375, 1329,

1284, 1241, 1204,

1182, 1151, 1103,

1049, 1027, 981,

943, 886, 855, 831,

672 cm⁻¹NMR(100MHz, CDCl₃, δ): 1.13(3 H,

d, J = 7.03 Hz): 0.73

~2.00(11 H, m):

2.05~2.44(1 H, m)

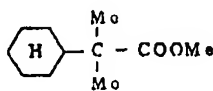
9.76~10.82(1 H, 幅

広い)

MASS (CI法, m/e): 157 (M⁺+1)

例58

2-シクロヘキシル-2-メチルプロピオン酸メチル(58)



58

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF

(50 ml)、無水ジイソプロピルアミン(6.03 ml, 43 mmol)を加え、-78℃に冷却した。

20分後、1.62規定のn-ブチルリチウム(26.5 ml, 43 mmol)を加え、20分間攪拌した後、2-シクロヘキシルプロピオン酸メチル(4.8784 g, 28.7 mmol)を加え、さらに40分間攪拌した。この反応混合物にヨウ化メチル(2.14 ml, 34.4 mmol)をHMPA(2.5 ml, 14.4 mmol)に溶かして加え、30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 ml)を加え、エーテル(50 ml × 3)で抽出した。有機層を合わせて水(150 ml)、飽和食塩水(150 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(35 g)で乾燥した後、濃縮すると、5.27 gの無色油状物が得られた。これを減圧蒸留すると無色油状物の2-シクロヘキシル-2-メチルプロピオン酸メチルが得られた(収量3.595 g, 74%, b.p.

137~138℃/5 mmHg)。この構造は以下

のデータにより確認した。

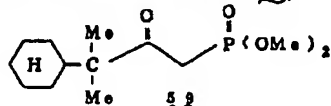
IR (板膜法) : 2930, 2851, 1727, 1444, 1385, 1363, 1317, 1268, 1242, 1191, 1142, 1103, 1054, 1024, 1008, 984, 945, 901, 863, 842, 819, 778, 760 cm^{-1}

NMR (100MHz, CDCl_3 , δ) : 0.67 ~ 1.95 (11H, m) ; 1.10 (6H, s) ; 3.65 (3H, s)

MASS (CI法, m/e) : 185 ($\text{M}^+ + 1$)

参考例 59

3-シクロヘキシル-3-メチル-2-オキソ
-ブチルホスホン酸ジメチル(59)



酸ジメチル (1.0787g, 3.9 mmol) が 12% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (板膜法) : 3440, 2910, 2850, 1700, 1443, 1382, 1363, 1243, 1180, 1022, 989, 883, 839, 803, 722 cm^{-1}

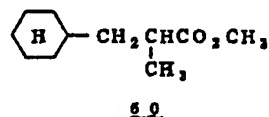
NMR (100MHz, CDCl_3 , δ) : 0.64 ~ 1.93 (11H, m) ; 1.08 (6H, s) ; 3.14 (2H, d, $J = 21.10 \text{ Hz}$) ; 3.80 (6H, d, $J = 21.22 \text{ Hz}$)

MASS (CI法, m/e) : 277 ($\text{M}^+ + 1$)

参考例 60

3-シクロヘキシル-2-メチルプロピオン酸
メチル(60)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF (150 ml)、メチルホスホン酸ジメチル (10.6 ml, 97.5 mmol) を加え、-78℃に冷却した。20分後、1.61規定のn-ブチルリチウム (50.6 ml, 81.5 mmol) を加え、20分間撹拌した後、2-シクロヘキシル-2-メチルプロピオン酸メチル (6.001g, 32.6 mmol) をHMPA (14.2 ml, 81.5 mmol) に溶かして加えた。反応混合物を-78℃で30分間撹拌し、さらに室温で1時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて、水 (150 ml)、飽和食塩水 (150 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (50g) で乾燥した後、濃縮すると、10.68gの無色油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：酢酸エチル) によつて精製すると、3-シクロヘキシル-3-メチル-2-オキソ-4-(dimethoxyphosphoryl)butane (59) が得られた。



アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (19.74 ml, 140.8 mmol) を無水THF (100 ml) に溶かし、n-ブチルリチウム (1.44規定, 97.8 ml, 140.8 mmol) を0℃で滴下した。0℃で1時間撹拌した後、3-シクロヘキシルプロピオン酸 (10.00g, 64.0 mmol) を滴加した。0℃で10分間撹拌した後、HMPA (24.5 ml, 140.8 mmol) を滴加し、20分間撹拌した。メウ化メチル (8.4 ml, 134.4 mmol) を0℃で滴加し、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、濃塩酸によりpH2にした後、これを酢酸エチル (50 ml × 4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、縮結した。これを蒸留すると粗生成物として3-シクロヘキシル-2-メチルプロピオン酸(沸点90.5~101℃/0.2 mmHg、11.8556g)が得られた。これを、エーテル(100 ml)に溶かし、0℃でジアゾメタンエーテル溶液(110 ml)を滴加した。蒸留した後カラムクロマトグラフィー(シリカゲル;エーテル)により分離精製し、純粋な3-シクロヘキシル-2-メチルプロピオン酸メチル(10.8672g、59.0 mmol)が0.22%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2930, 2860, 1737, 1447, 1377, 1263, 1190, 1162, 1078, 1045, 1020, 988, 969, 889, 846, 824 cm^{-1}

NMR(100MHz, CDCl_3 , δ): 0.80~

後、ヨウ化メチル(3.9 ml, 63.3 mmol)をHMPA(2.2 ml, 12.7 mmol)に溶かして滴加し、-78℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、これをエーテル(50 ml×4)で抽出し、ついでエーテル層を水(50 ml)および飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、蒸留した。これを蒸留すると無色液体の3-シクロヘキシル-2,2-ジメチルプロピオン酸メチルが得られた(収量5.7294g、収率5.22%、沸点121.5~123℃/2.2 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

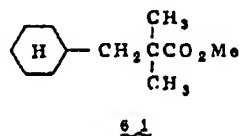
IR(液膜法): 3420, 2910, 2845, 1727, 1444, 1382, 1360, 1300, 1252, 1205, 1190, 1155, 1015, 985, 869, 839, 757 cm^{-1}

1.90(16H, m): 0.20~0.85(1H, m): 3.66(3H, s)

MASS(EI法, m/e): 184(M^+)

参考例 61

3-シクロヘキシル-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(61)



アルゴン気流下ジイソプロピルアミン(8.9 ml, 63.3 mmol)を無水THF(100 ml)に溶かし、n-ブチルリチウム(1.59規定, 39.8 ml, 63.3 mmol)を-78℃で滴加した。-78℃で30分間攪拌した後、3-シクロヘキシル-2-メチルプロピオン酸メチル(7.7829g, 42.2 mmol)を滴加した。-78℃で30分間攪拌した

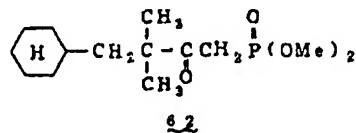
NMR(100MHz, CDCl_3 , δ) 0.60~

2.00(19H, m): 3.64(3H, s)

MASS(EI法, m/e): 198(M^+)

参考例 62

4-シクロヘキシル-3,3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル(62)



アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル(6.6 ml, 60.5 mmol)を無水THF(100 ml)に溶かし、n-ブチルリチウム(1.59規定, 38.1 ml, 60.5 mmol)を-78℃で滴加した。30分間攪拌した後、3-シクロヘキシル-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル(5.00g, 25.2 mmol)を滴加し、-78℃で20分間、

室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル(50 ml × 4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(50 ml)および飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、蒸留した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル)により精製すると、純粋な4-シクロヘキシル-3,3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル(3.9491 g, 13.6 mmol)が54.0%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

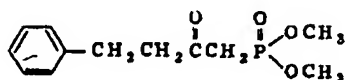
IR(液膜法): 3450, 2920, 2850, 1700, 1639, 1447, 1382, 1367, 1302, 1245, 1180, 1080, 1028, 943, 868, 843, 806, 731 cm^{-1}
NMR(100MHz, CDCl_3 , δ): 0.63 ~

で確認した。

IR(液膜法): 3030, 2945, 1740, 1600, 1490, 1430, 1360, 1290, 1165, 1075, 1020, 980, 890, 830, 750, 698 cm^{-1}
NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 2.5 ~ 3.2 (4 H, m): 3.66 (3 H, s): 7.0 ~ 7.5 (5 H, m)
MASS(EI法, m/e): 164 (M^+)

参考例 54

2-オキソ-4-フェニル-ブチルホスホン酸ジメチル(64)



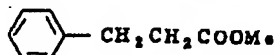
64

1.80 (19 H, m); 3.18 (2 H, d, $J=21.32 \text{ Hz}$); 3.80 (8 H, d, $J=11.00 \text{ Hz}$)

MASS(CI法, m/e): 291 ($\text{M}^+ + 1$)

参考例 53

3-フェニルプロピオン酸メチル(53)



53

3-フェニルプロピオン酸(8.0 g, 0.058 mol)をエーテル(30 ml)に溶かし、氷冷下で撹拌しながら過剰のジアゾメタンエーテル溶液をゆつくり加えた。エーテルを蒸留後、残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状の3-フェニルプロピオン酸メチルが得られた(収量7.25 g, 0.044 mol, 収率53.1%, b.p. 106 ~ 108 °C / 10 mmHg)。この構造は以下のデータ

アルゴン気流下で、メチルホスホン酸ジメチル(8.85 g, 0.071 mol)を無水THF(150 ml)に溶かし、-78 °Cで撹拌している中へn-ブチルリチウムヘキササン溶液(1.67規定, 43.1 ml, 0.072 mol)を滴下し、そのまま30分間撹拌した。この反応溶液に無水THF(10 ml)に溶かした3-フェニルプロピオン酸メチル(5.0 g, 0.030 mol)を加え、30分間撹拌後0 °Cにもどし、酢酸(5.5 ml)と水(10 ml)を加えた。蒸留後、蒸留残渣に水(30 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。有機層をあわせて水(20 ml)、飽和食塩水(20 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留した。蒸留残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状物の2-オキソ-4-フェニル-ブチルホスホン酸ジメチルが得られた(7.39 g, 0.029 mol, 収率96%, b.p. 104 ~ 105 °C / 0.23 mmHg)。

IR(液膜法): 3050, 3020, 2940,

2840, 1705, 1595,

1485, 1445, 1395,

1360, 1250, 1170,

1025, 885, 840,

810, 740, 590 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 2.93 (4H,

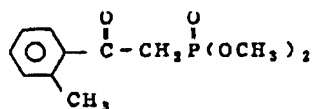
幅広いs); 3.07 (2H,

d, $J = 22.9 \text{ Hz}$); 3.74(8H, $J = 11.2 \text{ Hz}$);

7.0~7.4 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 256 (M^+)

参考例 55

2-*o*-メチルフェニル-2-オキソ-エチル
ホスホン酸ジメチル(55)

55

IR (板膜法): 3450, 2940, 2840,

1675, 1595, 1560,

1450, 1390, 1370,

1250, 1180, 1110,

1050, 1020, 990,

870, 835, 810, 795,

775, 740, cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 2.52 (3H,

s); 3.60 (2H, d,

 $J = 22.4 \text{ Hz}$); 3.76(2H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$);

7.15~7.55 (3H, m);

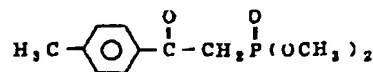
7.65~7.85 (1H, m)

MASS (EI法, m/e): 242 (M^+)

参考例 56

2-*p*-メチルフェニル-2-オキソ-エチル
ホスホン酸ジメチル(56)

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル(10.2g, 83 mmol)を、無水THF(100ml)に溶かし、-78℃で攪拌しながら、*n*-ブチルリチウム(1.58N, 52.5ml, 83 mmol)を滴下し、30分後、さらに無水THF(10ml)に溶かした*o*-メチル安息香酸メチル(5.0g, 33 mmol)を滴下し、30分間攪拌した。この反応溶液を0℃にもどし、酢酸(5ml)と水(10ml)を加え、濃縮後、水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると、油状の2-*o*-メチルフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチルが得られた(収量5.8g, 28.1 mmol, 収率85.1%, b.p. 134~136℃/0.21 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。



56

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル(10.23g, 82.5 mmol)を無水THF(100ml)に溶かし、-78℃で攪拌しながら、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.58N, 52ml, 82.5 mmol)を滴下し、そのまま30分間攪拌した。ついで無水THF(10ml)に溶かした*p*-メチルフェニルカルボン酸メチル(5.0g, 33 mmol, 市販品)を滴下し、30分間攪拌した。この反応溶液を0℃にもどし、酢酸(5ml)と水(10ml)を加え、濃縮後、濃縮残渣に水(30ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、水(30ml×1回)及び飽和食塩水(30ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると、無色透明な油状の2-*p*-メチルフェニル

2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチルが得られた(収量7.2g、29.8mmol、収率90.2%、b.p. 150~153℃/0.27mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3460, 2940, 2850, 1670, 1600, 1565, 1450, 1405, 1250, 1175, 1130, 1110, 1050, 1020, 995, 875, 820, 760, 710, 695, 645 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 2.41(3H, s); 3.61(2H, d, $J=22.6\text{ Hz}$); 3.77(6H, d, $J=11.3\text{ Hz}$); 7.27(2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$); 7.90(2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

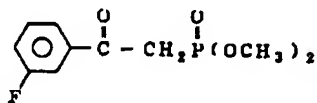
1085, 1070, 970, 915, 840, 815, 770, 750, 690, 660 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 3.92(3H, s); 7.1~7.9(4H, m)

MASS(EI法, m/e): 154(M^+)

参考例 8

2-m-フルオロフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチル(8.8)



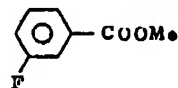
8.8

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル(10.1g、81.2mmol)を無水THF(100ml)に溶かし、-78℃で攪拌しながら、n-ブチルリチウム(1.58N、51.4ml、81.2mmol)を滴下し、30分後、さらにm-

MASS(EI法, m/e): 242(M^+)

参考例 7

m-フルオロ安息香酸メチル(6.7)



6.7

m-フルオロ安息香酸(8.0g、57mmol)をエーテル(50ml)に溶かし、水冷下で攪拌しながら過剰のジアゾメタンエーテル溶液を加え、濃縮後、残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状のm-フルオロ安息香酸メチルが得られた(収量7.4g、48.1mmol、収率84.4%、b.p. 80~82℃/1.6mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2990, 2950, 2840, 1725, 1610, 1590, 1425, 1330, 1295, 1260, 1155, 1130.

フルオロ安息香酸メチル(5.0g、32mmol)を滴下し、30分間攪拌した。反応溶液を0℃にもとし、酢酸(4.9ml)と水(10ml)を加え、濃縮後、残渣に水(30ml)を加え、酢酸エーテル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エーテル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると、油状の2-m-フルオロフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチルが得られた(収量6.6g、26.8mmol、収率83.8%、b.p. 132~134℃/0.17mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3450, 3060, 2940, 2840, 1680, 1580, 1475, 1430, 1400, 1290, 1260, 1190, 1110, 1055, 1030.

870, 825, 790, 760,

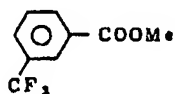
710, 665 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 3.82 (2H,d, $J = 22.6 \text{ Hz}$): 3.79(6H, d, $J = 11.4 \text{ Hz}$):

7.15~7.9 (4H, m)

MASS (CI法, m/e): 247 ($M^+ + 1$)

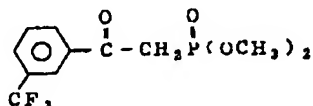
参考例 69

m-トリフルオロメチル安息香酸メチル(6g)



69

m-トリフルオロメチル安息香酸 (8.0 g, 42.1 mmol) をエーテル (50 ml) に溶かし、氷冷下で攪拌しながら過剰のシアゾメタンエーテル溶液を加え、融解後、残渣を減圧蒸留すると、無色透明な油状のm-トリフルオロメチル安息香



70

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル (7.6 g, 61.3 mmol) を無水THF (100 ml) に溶かし、 -78°C で攪拌しながら、n-ブチルリチウムヘキサノール溶液 (1.58 N, 38.8 ml, 61.3 mmol) を滴下し、30分後、さらにm-トリフルオロメチル安息香酸メチル (5.0 g, 24.5 mmol) を滴下し、30分間攪拌した。反応溶液を 0°C にもどし、酢酸 (3.7 ml) と水 (10 ml) を加え、濃縮後、残渣に水 (30 ml) を加え、酢酸エーテル (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エーテル層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると、油状の2-m-トリフルオロメチルフエニル-2-オキソ

酸メチルが得られた (収量 8.4 g, 41.2 mmol, 収率 97.8%, b.p. $76 \sim 78^\circ\text{C} / 12 \text{ mmHg}$)。

この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2990, 2950, 2840,

1725, 1610, 1590,

1430, 1330, 1300,

1260, 1165, 1130,

1085, 1070, 970,

915, 840, 810, 770,

750, 690, 660 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 3.96 (3H,

s); 7.46~7.9 (2H,

m); 8.15~8.4 (2H,

m)

MASS (EI法, m/e): 204 (M^+)

参考例 70

2-m-トリフルオロメチルフエニル-2-オキソエチルホスホン酸ジメチル(7g)

-エチルホスホン酸ジメチルが得られた (収量 4.72 g, 15.9 mmol, 収率 65%, b.p. $198 \sim 202^\circ\text{C} / 0.06 \text{ mmHg}$)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3450, 3070, 2860,

1680, 1610, 1590,

1440, 1405, 1330,

1306, 1250, 1165,

1120, 1090, 1065,

1030, 920, 875,

840, 825, 800, 755,

730, 690, 650 cm^{-1} NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 3.65(2H, d, $J = 22.9 \text{ Hz}$):3.78 (2H, d, $J = 11.2$ Hz): 7.5~7.9 (2H,

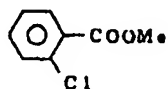
m); 8.1~8.35 (2H,

m)

MASS (CI法, m/e) : 297 (M⁺+1)

参考例 7 1

o-クロロ安息香酸メチル(7 1)



7 1

o-クロロ安息香酸 (7.5 g, 48.5 mmol) をエーテル (80 ml) に溶かし、氷冷下で攪拌しながら、過剰のジアゾメタンエーテル溶液を加え、濃縮後、残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状のo-クロロ安息香酸メチルが得られた (収量 6.0 g, 35.2 mmol, 収率 72.4%, b.p. 92~93°C / 7 mmHg)。この構造は、以下のデータにより確認した。

IR (板膜法) : 3070, 2980, 2940,

2830, 1730, 1585,

1500, 1465, 1430,

1295, 1250, 1185,

ml) に溶かし、-78°C で攪拌しながらn-ブチルリチウムヘキサノール (1.58 N, 55.6 ml, 88 mmol) を滴下した。30分後、さらに、無水THF (10 ml) に溶かしたo-クロロ安息香酸メチル (6.0 g, 35.2 mmol) を滴下し、30分間攪拌した。反応溶液を0°Cまでもとし、酢酸 (5.3 ml) と水 (10 ml) を加え、濃縮後、濃縮残渣に水 (30 ml) を加え、酢酸エーテル (50 ml × 2回) で抽出し、酢酸エーテル層を水 (20 ml × 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状の2-o-クロロフェニル-2-オキソエチルホスホン酸ジメチルが得られた (収量 8.2 g, 31.2 mmol, 収率 88.7%, b.p. 142~145°C / 0.09 mmHg)。この構造は以下のデータで確認した。

IR (板膜法) : 3420, 3100, 3080,

1155, 1110, 1050,

1030, 950, 820, 780,

740, 715, 690, 670

cm⁻¹NMR (90MHz, CDCl₃, δ) : 3.93 (3H,

s); 7.18~7.55 (3H,

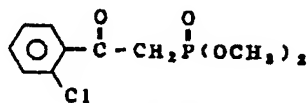
m); 7.70~7.90 (1H,

m)

MASS (EI法, m/e) : 170 (M⁺)

参考例 7 2

2-o-クロロフェニル-2-オキソエチルホスホン酸ジメチル(7 2)



7 2

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル (10.9 g, 88 mmol) を無水THF (100

3020, 2970, 2920,

2860, 2820, 1695,

1590, 1565, 1475,

1435, 1415, 1290,

1280, 1210, 1180,

1150, 1130, 1085,

1050, 1020, 1000,

960, 890, 870, 805,

780, 755, 720, 680,

650 cm⁻¹NMR (90MHz, CDCl₃, δ) : 3.72 (2H,

d, J = 2.0 Hz); 3.76

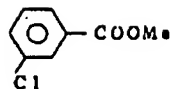
(6H, d, J = 1.4 Hz);

7.25~7.65 (4H, m)

MASS (EI法, m/e) : 262 (M⁺)

参考例 7 3

m-クロロ安息香酸メチル(7 3)



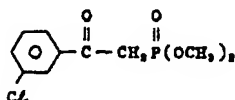
73

m-クロロ安息香酸 (8.2 g, 52.8 mmol) をエーテル (50 ml) に溶かし、氷冷下で攪拌しながら、過剰のジアゾメタンエーテル溶液を加え、還流し、減圧蒸留すると、無色透明な油 m-クロロ安息香酸メチルが得られた (収量 6.1 g, 35.8 mmol, 収率 67.8%, b.p. 116~121°C / 2 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3080, 3000, 2960, 2860, 1730, 1595, 1570, 1470, 1430, 1420, 1290, 1270, 1255, 1190, 1180, 1125, 1080, 1075, 970, 900, 840, 805.

参考例 74

2-m-クロロフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチル (74)



74

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル (9.1 g, 73.3 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、-78°C で攪拌しながら、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.63 N, 45 ml, 73.3 mmol) を滴下し、30分間攪拌後、さらに無水 THF (10 ml) に溶かした m-クロロ安息香酸メチル (5.0 g, 29.3 mmol) を滴下し、そのまま30分間攪拌した。この反応溶液を0°Cにもどし、酢酸 (4.4 ml) と水 (10 ml) を加え、還流後、濃縮残渣に水 (30 ml) を加え、酢酸エーテル (50 ml × 2回) で抽出し、酢酸エーテル層を水 (30 ml × 1回) 及び飽和食塩水

745.678 cm⁻¹

NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 3.92 (3H, s); 7.25~7.6 (2H, m); 7.85~8.1 (2H, m)

MASS (EI法, m/e): 170 (M⁺)

(以下余白)

(30 ml × 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウム⁷⁵乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると、無色透明な油状の 2-m-クロロフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチルが得られた (収量 6.5 g, 24.8 mmol, 収率 84%, bp. 144~146°C / 0.06 mmHg)。この構造は以下のデータで確認した。

IR (液膜法): 3070, 2960, 2850, 1680, 1590, 1570, 1460, 1470, 1375, 1250, 1195, 1180, 1135, 1040, 870, 840, 810, 750, 700, 680, 670 cm⁻¹

NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 3.62 (2H, d, J = 22.6 Hz); 3.79 (4H, d, J = 11.2 Hz); 7.25~7.65 (2H, m); 7.80~8.05 (2H, m)

MASS (EI法, m/e): 262 (M⁺)

参考例 75

p-クロロ安息香酸メチル (75)



75

p-クロロ安息香酸 (6.2 g, 39.6 mmol) をエーテル (50 ml) に溶かし、氷冷下で撹拌しながら過剰のジアゾメタンエーテル溶液をゆつくり加え、濃縮した。濃縮残渣を MeOH (5 ml) で再結晶すると、白色結晶の p-クロロ安息香酸メチルが得られた (収量 4.8 g, 28.2 mmol, 収率 71%)。

m. p. 42.0~43.0 °C (再結晶溶媒: メタノール)

IR (KBr 法): 3030, 3010, 2960, 2850, 1730, 1620, 1600, 1570, 1485, 1430, 1400, 1375, 1350, 1280, 1190, 1170, 1110, 1080, 1005, 960, 850, 830, 820, 760, 725, 680, cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3): 3.91 (3H, s); 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$); 7.97 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

MASS (EI 法, m/e): 170 (M^+)

濃縮残渣を減圧蒸留すると、無色透明な油状の 2-p-クロロフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチルが得られた (収量 5.6 g, 21.3 mmol, 収率 76.2%, bp. 146~149 °C / 0.07 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

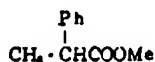
IR (液膜法): 2960, 2860, 1680, 1590, 1570, 1490, 1460, 1400, 1255, 1205, 1185, 1090, 1055, 1030, 1000, 885, 820, 785, 755, 710, 670 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3): 3.63 (2H, d, $J=12.6\text{ Hz}$); 3.78 (6H, d, $J=11.2\text{ Hz}$); 7.46 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$); 7.96 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

MASS (EI 法, m/e): 262 (M^+)

参考例 77

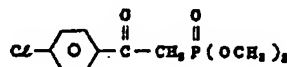
2-フェニルプロピオン酸メチル (77)



77

参考例 76

2-p-クロロフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチル (76)



76

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル (8.68 g, 70 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、-78 °C で撹拌しながら、n-ブチルリチウムヘキササン溶液 (1.63 N, 43 ml, 70 mmol) を滴下し、30 分間撹拌後、さらに無水 THF (10 ml) に溶かした p-クロロ安息香酸メチル (4.8 g, 28 mmol) を滴下し、そのまま 30 分間撹拌した。この反応溶液を 0 °C にもどし、酢酸 (4.2 ml) と水 (10 ml) を加え、濃縮後、濃縮残渣を酢酸エチル (50 ml × 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。

ジイソプロピルアミン (11.3 g, 112 mmol) を無水 THF (200 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下で -20 °C に冷却し、この溶液に n-ブチルリチウムのヘキササン溶液 (1.44 規定, 75 ml, 108 mmol) を加え 30 分間撹拌した。反応溶液を -78 °C に冷却し、この溶液にフェニル酢酸メチル (12.0 g, 80.0 mmol) を 15 ml の無水 THF に溶かした溶液と HMPA (20.6 g, 115 mmol) を加え、-78 °C で 1 時間、-30 °C で 30 分間撹拌した。得られた反応溶液に、-78 °C でヨウ化メチル (17.0 g, 120 mmol) を無水 THF (30 ml) に溶かした溶液を加え、-78 °C で 1.5 時間撹拌した。反応溶液を室温にもどし、この溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 ml)、水 (150 ml) を加えてエーテル (400 ml) で抽出した。水層をエーテル (200 ml × 2) で再抽出し、有機層を合わせて水 (200 ml)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残分を蒸留

すると (b. p. 92-93°C/10 mmHg), 油状の 2-フェニルプロピオン酸メチル (11.3 g, 68.9 mmol) が 86.1% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

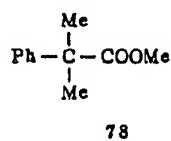
IR (液膜法): 3080, 3040, 2990, 2960, 1730, 1600, 1490, 1450, 1430, 1370, 1330, 1250, 1210, 1160, 1100, 1070, 1030, 1010, 970, 910, 860, 810, 770, 730, 700 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.50 (3H, d, $J=7.3$ Hz); 3.65 (3H, s); 3.72 (1H, q, $J=7.3$ Hz); 7.1-7.4 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 164 (M^+)

参考例 78

2-メチル-2-フェニルプロピオン酸メチル (78)



100°C/6 mmHg), 油状の 2-メチル-2-フェニル-プロピオン酸メチル (7.63 g, 42.9 mmol) が 67.0% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

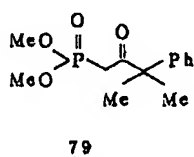
IR (液膜法): 2970, 1730, 1600, 1500, 1450, 1390, 1370, 1250, 1190, 1150, 1100, 1080, 1030, 1020, 990, 850, 770, 740, 700 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.58 (6H, s); 3.64 (3H, s); 7.1-7.4 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 178 (M^+)

参考例 79

3-メチル-2-オキソ-3-フェニルブチルホスホン酸ジメチル (79)



ジイソプロピルアミン (9.07 g, 89.6 mmol) を無水 THF (200 ml) に溶かし、フルゴン雰囲気下で -30°C に冷却し、この溶液に *n*-ブチリチウムのヘキサン溶液 (1.44 規定, 60.0 ml, 86.4 mmol) を加え、20 分間攪拌した。この反応溶液に 2-フェニルプロピオン酸メチル (10.5 g, 64.0 mmol) を 10 ml の無水 THF に溶かした溶液と HMPA (16.5 g, 92.0 mmol) を加え、-30°C で 10 分間、0°C で 45 分間攪拌した。得られた反応溶液に、-30°C でロウ化メチル (13.6 g, 96.0 mmol) を無水 THF (30 ml) に溶かした溶液を加え、-30°C で 1 時間攪拌した。この反応溶液を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (400 ml) に加え、この混合液に水 (50 ml) を加えてエーテル (400 ml) で抽出した。水層を酢酸エーテルで再抽出し、有機層を合わせて、水 (300 ml), 飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残分を蒸留すると (b. p. 99-

メチルホスホン酸ジメチル (8.74 g, 70.0 mmol) を無水 THF (130 ml) に溶かし、フルゴン雰囲気下でこの溶液を -78°C に冷却し、*n*-ブチリチウムのヘキサン溶液 (1.59 規定, 44.0 ml, 70.0 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この反応液に、2-メチル-2-フェニルプロピオン酸メチル (5.00 g, 28.0 mmol) を無水 THF (15 ml) に溶かした溶液を -78°C で加え、2 時間攪拌し、室温にもどし、酢酸で反応溶液を中和した。得られた反応混合物に水 (10 ml) を加え、濃縮後、残渣に酢酸エーテル (100 ml) と水 (30 ml) を加えた。有機層を分離し、有機層を水 (30 ml), 飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を蒸留すると (b. p. 135-141°C/0.05 mmHg), 油状の 3-メチル-2-オキソ-3-フェニルブチルホスホン酸ジメチル (5.73 g, 21.2 mmol) が 75.7% の収率で得られた。この構造は、以下のデータにより確認した。

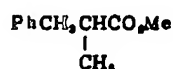
IR (液膜法): 3450, 2870, 1710, 1600, 1580, 1490, 1460, 1440, 1390, 1360, 1250, 1190, 1030, 1000, 910, 870, 800, 770, 700 cm^{-1}

NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 1.44 (6H, s); 2.80 (2H, d, $J=20.1\text{Hz}$); 3.65 (6H, d, $J=11.2\text{Hz}$); 7.0-7.5 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 270 (M^+)

参考例 80

2-メチル-3-フェニルプロピオン酸メチル (80)



80

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (10.3 ml, 73.3 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、*n*-ブチルリチウム (1.49 規定, 49.2 ml, 73.3 mmol) を 0℃ で滴加した。0℃ で 20 分間撹拌した後、

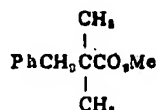
1435, 1375, 1360, 1283, 1255, 1215, 1193, 1165, 1119, 1090, 1080, 1063, 1042, 985, 905, 877, 835, 807, 745, 702 cm^{-1}

NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 1.15 (3H, d, $J=6.37\text{Hz}$); 2.48-3.22 (3H, m); 3.62 (3H, s); 6.98-7.40 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 176 (M^+)

参考例 81

2,2-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸メチル (81)



81

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (5.9 ml, 42.2 mmol) を無水 THF (50 ml) に溶かし、

3-フェニルプロピオン酸 (5.00 g, 33.3 mmol) を滴加した。0℃ で 10 分間撹拌した後 HMPA (12.7 ml, 73.3 mmol) を滴加し、20 分間撹拌した。ヨウ化メチル (4.4 ml, 66.6 mmol) を 0℃ で滴加し、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、濃塩酸により pH 2 にした後、これを酢酸エチル (50 ml × 4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。これをエーテル (100 ml) に溶かし、0℃ でジアゾメタンエーテル溶液 (50 ml) を滴加した。濃縮した後、蒸留すると無色油状の 2-メチル-3-フェニルプロピオン酸メチルが得られた (収量 5.6383 g, 収率 95.0%, 沸点 122.5-124.5℃/18 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3070, 3030, 2975, 2950, 2880, 1735, 1605, 1585, 1495, 1455,

n-ブチルリチウム (1.49 規定, 28.3 ml, 42.2 mmol) を -78℃ で滴加した。-78℃ で 20 分間撹拌した後、2-メチル-3-フェニルプロピオン酸メチル (5.00 g, 28.1 mmol) を滴加した。-78℃ で 30 分間撹拌した後、ヨウ化メチル (2.6 ml, 42.2 mmol) を HMPA (1.5 ml, 8.43 mmol) に溶かして滴加した。-78℃ で 2 時間撹拌した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加えた。これをエーテル (50 ml × 4) で抽出し、ついでエーテル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。これを蒸留すると無色油状の 2,2-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸メチルが得られた (収量 1.8909 g, 収率 51.7%, 沸点 127.5-131℃/18 mmHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3025, 2960, 1725, 1488, 1445, 1429, 1380, 1360, 1318, 1278,

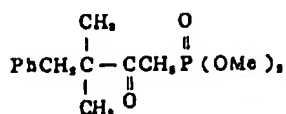
1243, 1188, 1118, 1068, 1015,
983, 893, 853, 798, 761, 733,
693 cm^{-1}

NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 1.18 (6H, s);
2.85 (2H, s); 3.64 (3H, s);
6.95 ~ 7.38 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 192 (M^+)

参考例 82

3, 3-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル
ブチルホスホン酸ジメチル (82)



82

アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル
(2.4 ml, 21.8 mmol) を無水 THF (100 ml)
に溶かし、n-ブチルリチウム (1.49 規定、

1468, 1418, 1393, 1375, 1335,
1283, 1263, 1243, 1208, 1183,
1158, 1128, 1038, 969, 919,
889, 849, 812, 797, 759, 729,
708, 664, 614 cm^{-1}

NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 1.16 (6H, s);
2.81 (2H, s); 3.11 (2H, d, $J =$
21.53 Hz); 3.78 (6H, d, $J =$
11.21 Hz); 6.95 ~ 7.40 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 284 (M^+)

(以下余白)

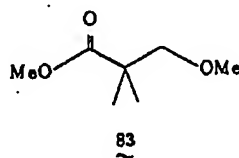
14.7 ml, 21.8 mmol) を -78 °C で滴加した。
30 分間攪拌した後、2, 2-ジメチル-3-フェ
ニルプロピオン酸メチル (1.75 g, 10.0 mmol)
を滴加し、-78 °C で 20 分間、室温で 1 晩攪
拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶
液を加え、これを酢酸エチル (50 ml \times 4) で抽
出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および
飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー
(シリカゲル; 酢酸エチル) により精製すると、
純粋な 3, 3-ジメチル-2-オキソ-4-フェ
ニルブチルホスホン酸ジメチル (2.3144 g, 8.14
mmol) が 89.5 % の収率で得られた。この構造
は以下のデータにより確認した。

m. p. 39 ~ 46 °C (無色針状結晶)

IR (KBr法): 3370, 3055, 3025, 2970, 2900,
2855, 2820, 1698, 1603, 1495,

参考例 83

2, 2-ジメチル-4-オキサペンタン酸メチル (83)



ジイソプロピルアミン (8.71 g, 86.1 mmol)
を無水 THF (130 ml) に溶かし、アルゴン雰
囲気下で -20 °C に冷却し、この溶液に n-ブチ
ルリチウムのヘキサン溶液 (1.62 規定, 53.1
ml, 86.1 mmol) を加え、30 分間攪拌した。
反応溶液を -78 °C に冷却し、この溶液にイソ酪
酸メチル (8.00 g, 78.3 mmol) を 15 ml の
無水 THF に溶かした溶液と HMPA (14.0 g,
78.3 mmol) を加え、-78 °C で 1 時間攪拌した。
得られた反応混合液に、クロロメチルメチルエー
テル (7.57 g, 94.0 mmol) を 15 ml の無水

THF に溶かした溶液を加え、 -78°C で2時間撹拌した。次にこの溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 ml) に加え、さらにこの混合液に水 (100 ml) を加え、エーテル (400 ml) で抽出した。水層をエーテル (200 ml \times 2) で再抽出し、有機層を合わせて水 (300 ml)、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを常圧で留去し、残分を蒸留すると (b.p. $98-99^{\circ}\text{C}/107\text{ mmHg}$)、油状の2,2-ジメチル-4-オキサペンタン酸メチル (8.38 g, 5.74 mmol) が7.3.3%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): $2970, 2880, 1730, 1470, 1450, 1430, 1390, 1360, 1310, 1260, 1230, 1200, 1150, 1110, 1030, 1010, 980, 960, 930, 880, 810, 770\text{ cm}^{-1}$
 NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.19 (6H, s); 3.33 (3H, s); 3.38 (2H, s); 3.68 (3H, s)

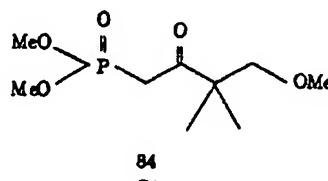
分間撹拌し、室温にもどしてから30分間撹拌した。反応溶液に酢酸を加えて中和し、水 (20 ml) を加えた後濃縮した。残渣に酢酸エチル (120 ml) と水 (20 ml) を加え、有機層を分離し、有機層を水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を蒸留すると (b.p. $104-107^{\circ}\text{C}/0.4\text{ mmHg}$) 油状の3,3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサヘキシルホスホン酸ジメチル (5.96 g, 2.50 mmol) が8.1.2%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): $3470, 2960, 1710, 1460, 1400, 1370, 1310, 1260, 1110, 1040, 960, 930, 870, 810, 730\text{ cm}^{-1}$
 NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.17 (6H, s); 3.23 (2H, d, $J=21.3\text{ Hz}$); 3.32 (3H, s); 3.36 (2H, s); 3.79 (6H, d, $J=11.2\text{ Hz}$)
 MASS (EI法, m/e): 238 (M^+)

MASS (CI法, m/e): 147 (M^++1)

参考例 84

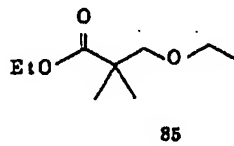
3,3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサヘキシルホスホン酸ジメチル (84)



メチルホスホン酸ジメチル (9.62 g, 77.0 mmol) を無水 THF (130 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下で、この溶液を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.62規定, 4.75 ml, 77.0 mmol) を加え、30分間撹拌した。この反応液に2,2-ジメチル-4-オキサペンタン酸メチル (4.50 g, 30.8 mmol) を無水 THF (15 ml) に溶かした溶液を -78°C で加え、30

参考例 85

2,2-ジメチル-4-オキサヘキサン酸エチル (85)



ジイソプロピルアミン (4.36 g, 43.1 mmol) を無水 THF (100 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下で -20°C に冷却し、この溶液に*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.61規定, 26.8 ml, 43.1 mmol) を加え1時間撹拌した。反応溶液を -78°C に冷却し、この溶液にイソ酪酸エチル (5.00 g, 43.1 mmol) を15 mlの無水 THF に溶かした溶液と HMPA (7.73 g, 43.1 mmol) を加え、 -78°C で1.5時間撹拌した。得られた反応溶液にクロロメチルエチルエーテル

(4.89 g, 5.17 mmol)を20 mlの無水THFに溶かした溶液を加え、-78℃で2時間、さらに室温で2時間撹拌した。次にこの反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(150 ml)、水(50 ml)を加え、エーテル(400 ml)で抽出した。有機層を水(150 ml)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーテルを常圧で留去した。得られた残分を蒸留すると(b.p. 80-84℃/30 mmHg)、油状の2,2-ジメチル-4-オキサヘキサノンエチル(4.23 g, 2.43 mmol)が56.4%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2990, 2950, 2890, 1730, 1480,

1390, 1370, 1310, 1270, 1230, 1150,

1120, 1040, 940, 870, 770 cm^{-1}

NMR(90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.0-1.4 (6H, m);

1.18 (6H, s); 3.41 (2H, s); 3.47 (2H,

q, $J=7.0$ Hz); 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz)

え、30分間撹拌し、室温に戻してから1時間撹拌した。反応溶液に酢酸を加えて中和し、水(20 ml)を加えた後濃縮した。残渣に酢酸エチル(120 ml)と水(30 ml)を加え、有機層を分離し、有機層を水(50 ml)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を蒸留すると(b.p. 106-110℃/0.4 mmHg)、油状の3,3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサヘプテルホスホン酸ジメチル(4.19 g, 16.6 mmol)が72.2%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3480, 2980, 2880, 1710, 1470,

1390, 1370, 1320, 1260, 1190, 1120,

1040, 870, 810, 730 cm^{-1}

NMR(90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.15 (3H, t, $J=$

7.0 Hz); 1.17 (6H, s); 3.1-3.6 (6H,

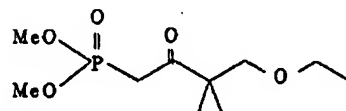
m); 3.79 (6H, d, $J=11.0$ Hz)

MASS(CI法, m/e): 253 ($M^+ + 1$)

MASS(CI法, m/e): 175 ($M^+ + 1$)

参考例 86

3,3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサヘプテルホスホン酸ジメチル(86)

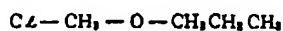


86

メチルホスホン酸ジメチル(7.18 g, 57.5 mmol)を無水THF(100 ml)に溶かし、アルゴン雰囲気下で、この溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサノール溶液(1.61規定, 35.7 ml, 57.5 mmol)を加え、30分間撹拌した。この反応液に2,2-ジメチル-4-オキサヘキサノンエチル(4.00 g, 23.0 mmol)を無水THF(15 ml)に溶かした溶液を-78℃で

参考例 87

クロロメチル-プロピルエーテル(87)



87

n-プロパノール(30.0 g, 0.5 mol)にトリオキサン(15.0 g, 0.167 mol)を溶かし、氷冷下撹拌しながら、無水塩化水素を4時間吹き込んだ。上層を塩化カルシウムで乾燥後蒸留すると、無色透明な油状のクロロメチル-プロピルエーテルが得られた(収量29.8 g, 0.275 mol, 収率55%, b.p. 105-110℃)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2950, 2870, 1450, 1380, 1310,

1280, 1240, 1110, 1050, 995, 940, 920,

890, 860 cm^{-1}

NMR(90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.95 (3H, t, $J=$

7.3 Hz); 1.61 (2H, m); 3.65 (2H,

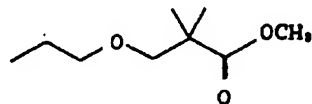
$t, J=6.5 \text{ Hz}$; 5.51 (2H, s)

MASS (EI法, m/e): 79 ($M^+ - C_2H_5$)

(CI法, m/e): 73 ($M^+ + 1 - HCl$)

参考例 88

2, 2-ジメチル-4-オキサ-ヘプタル酸メ
チル (88)



88

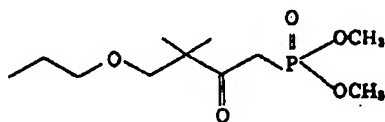
アルゴン雰囲気下で、無水ジイソプロピルアミ
ン (11.9 g, 0.118 mol) を無水 THF (100
ml) に溶かし、 -78°C で攪拌しながら、*n*-ブ
タリタウムのヘキサン溶液 (1.59 N, 74.2 ml,
0.118 mol) を滴下し、30分間そのまま攪拌し
た後、ついで無水 THF (10 ml) に溶かしたイソ

$J=7.3 \text{ Hz}$; 1.19 (6H, s); 1.51 (2H,
m); 3.37 (2H, t, $J=6.5 \text{ Hz}$); 3.40
(2H, s); 3.53 (3H, s)

MASS (CI法, m/e): 175 ($M^+ + 1$)

参考例 89

3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサ-
オクタールホスホン酸ジメチル (89)



89

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチ
ル (12.4 g, 0.1 mol) を無水 THF (80 ml)
に溶かし、 -78°C で攪拌している中へ *n*-ブタ
リタウムのヘキサン溶液 (1.59 N, 63.3 ml,
0.1 mol) を滴下し、30分間攪拌した。ついで

酢酸メチル (10.0 g, 0.098 mol) を滴下し
た。30分間攪拌後、さらに HMPA (7 g, 0.039
mol) 及びクロロメチル-プロピルエーテル (13.8
g, 0.127 mol) を加えた。30分間攪拌後室温
にもどした。次に、氷冷下飽和塩化アンモニウム
水溶液 (300 ml) を加えた。有機層を水 (30 ml
 \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、常圧で溶媒を留去
し、さらに残渣を減圧蒸留すると無色透明な油状
の2, 2-ジメチル-4-オキサ-ヘプタル酸メ
チルが得られた (収量12.6 g, 0.0724 mol,
収率73.9%, b.p. $84\sim 87^\circ\text{C}/30 \text{ mm Hg}$)。こ
の構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2960, 2870, 2800, 1730, 1460,
1430, 1380, 1360, 1340, 1300, 1220,
1185, 1150, 1110, 1060, 1030, 1006,
980, 950, 930, 865, 810, 770 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.88 (3H, t,

無水 THF (10 ml) に溶かした2, 2-ジメチル
-4-オキサ-ヘプタル酸メチル (7.0 g, 0.04
mol) を滴下し、30分間攪拌後 0°C にもどし、酢
酸 (6.2 ml) と水 (10 ml) を加え、濃縮した。
濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50
ml \times 2回) で抽出し、水 (20 ml \times 1回) 及び飽
和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナト
リウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をカラムクロ
マトグラフィー (シリカゲル200 g; 酢酸エチ
ル/シクロヘキサン=2/1) で分離精製すると、
無色透明な油状の3, 3-ジメチル-2-オキソ
-5-オキサ-オクタールホスホン酸ジメチルが得
られた (収量6.15 g, 0.023 mol, 収率57.5
%)。この構造は以下のデータにより確認した。

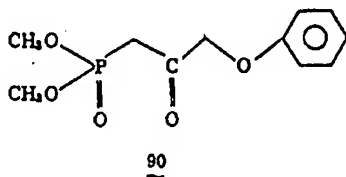
IR (液膜法): 3450, 2960, 2860, 2800, 1705,
1455, 1380, 1360, 1300, 1250, 1180,
1105, 1030, 950, 930, 800, 750, 720 cm^{-1}
NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ): 0.89 (3H, t, $J=$

7.2 Hz); 1.17 (6H, s); 1.51 (2H, m);
3.24 (2H, d, J=20.9 Hz); 3.35 (2H,
t, J=6.5 Hz); 3.38 (2H, s); 3.79
(6H, d, J=11.0 Hz)

MASS(EI法, m/e): 266 (M⁺)

参考例 90

2-オキソ-3-フェノキシ-プロピルホスホン酸ジメチル (90)



アルゴン気流下、無水THF (150 ml) にメチルホスホン酸ジメチル (18 ml, 0.166 mol) を加え-78℃に冷却した。20分後1.59規定のn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (108.8 ml, 0.173 mmol) を加え、30分間撹拌したのちフ

800 cm⁻¹

NMR(90 MHz, CDCl₃, δ): 3.27 (2H, d,

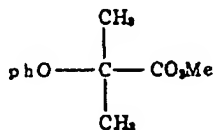
J=22.7 Hz); 3.77 (6H, d, J=11.2 Hz);

4.69 (2H, s); 6.84-7.38 (5H, m)

MASS(EI法, m/e): 258 (M⁺)

参考例 91

2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸メチル (91)



アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (37.00 ml, 0.264 mol) を無水THF (200 ml) に溶かし、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.62

エノキシ酢酸メチル (10 ml, 0.069 mmol) を10 mlの無水THFに溶かして加えた。反応混合物を-78℃で30分間、次に室温で30分間撹拌した後、酢酸を加え反応液が弱酸性であることを確認し、THFを留去した。残渣に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (150 ml×3) で抽出し、有機層を合わせて水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。得られた油状物を減圧蒸留し、2-オキソ-3-フェノキシ-プロピルホスホン酸ジメチルが得られた (収量14.65 g, 0.057 mmol, 収率8.23%, b.p. 145~147℃/0.1 mmHg)。構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3450, 3070, 3025, 2960, 2920,

2860, 1740, 1605, 1595, 1495, 1460,

1430, 1405, 1370, 1300, 1250, 1230,

1180, 1160, 1100, 1030, 890, 830, 810,

規定, 163 ml, 0.264 mol) を0℃で滴加した。0℃で30分間撹拌した後、2-フェノキシプロピオン酸 (20.00 g, 0.120 mol) を無水THF (60 ml) に溶かして滴加した。0℃で10分間撹拌した後HMPA (45.9 ml, 0.264 mol) を滴加し20分間撹拌した。メウ化メチル (15.7 ml, 0.262 mol) を0℃で滴加し、室温で4時間撹拌した。反応混合物に塩酸 (6規定) を加えてpH 2にした後、これを酢酸エチル (50 ml×4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。これをエーテル (100 ml) に溶かし、0℃でジアゾメタンエーテル溶液 (270 ml) を滴加した。濃縮した後蒸留すると無色油状の2-メチル-2-フェノキシプロピオン酸メチルが得られた (収量22.8052 g, 収率96.7%, 沸点64.5~75.3℃/0.22 mmHg)。以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3000, 2950, 2900, 2820, 1735,

1595, 1490, 1460, 1385, 1365, 1288,

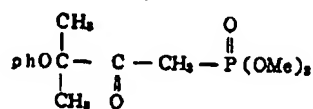
1233, 1193, 1175, 1140, 1066, 1023,

983, 885, 822, 750, 695 cm^{-1} NMR(100 MHz, CDCl_3 , δ): 1.59 (6H, s);

3.77 (3H, s); 6.70-7.40 (5H, m)

MASS(EI法, m/e): 194 (M^+)

参考例 92

3-メチル-2-オキソ-3-フェノキシブチル
ホスホン酸ジメチル (92)

92

アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル
(7.0 ml, 0.0643 mol) を無水 THF (100 ml) に
溶かし、n-ブチルリチウム (1.62 規定, 38.1
ml, 0.0617 mol) を -78°C で滴加した。30 分
間攪拌した後 2-メチル-2-フェノキシプロピ

参考例 93

2-ペンテン-1-オール (93)



液体アンモニア (500 ml) に 1 片のリチウムと
1 片の硝酸第二鉄を攪拌しながら加え、青色が消
失するのを確認した後、リチウム (8 g, 1.16
mol) をゆつくり加えた。加え終ってから 1 時間後
2-プロピン-1-オール (16.3 g, 0.29
mol) を加え、さらに 30 分後臭化エチル (37.6
g, 0.35 mol) を加えた。20 分後塩化アンモ
ニウムを過剰に加え、液体アンモニアを一昼夜か
けて蒸発させた。この反応残渣に水 (100 ml)
を加え、撪過した後エーテル (150 ml \times 7) で
抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水 (150
ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エー
テルを常圧で留去した。残渣を減圧蒸留すると、
2-ペンテン-1-オール (14.1 g, 0.17 mol)
が 57.9% の収率で得られた (b.p. $62\sim 65^\circ\text{C}$

オン酸メチル (5.00 g, 0.0257 mol) を滴加し、
 -78°C で 20 分間、さらに室温で 30 分間攪拌した。
反応混合物に酢酸 (3.2 ml, 0.0559 mol)、水 (10 ml)
を加え、撪過した。有機残渣を酢酸エチル (50 ml \times 4)
で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽
和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾
燥後、撪過した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル;
酢酸エチル/シクロヘキサノール=3/1) により精製すると、
純粋な 3-メチル-2-オキソ-3-フェノキシブチルホス
ホン酸ジメチル (6.5867 g, 0.0257 mol) が 100% の収率
で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3470, 3005, 2970, 1723, 1593,

1493, 1468, 1386, 1368, 1250, 1225,

1160, 1030, 957, 883, 840, 805, 760,

698 cm^{-1} NMR(100 MHz, CDCl_3 , δ): 1.49 (6H, s); 3.41(2H, d, $J=20.89\text{ Hz}$); 3.79 (6H, d, $J=11.22\text{ Hz}$); 6.72-7.40 (5H, m)MASS(EI法, m/e): 286 (M^+)

/ 20 mmHg)。

この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3300, 2970, 2930, 2875, 2295,

2225, 1450, 1415, 1315, 1225,

1130, 1060, 1005, 945, 780,

730 cm^{-1} NMR(90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.12 (3H, t, $J=7.4$

Hz); 1.8-2.4 (3H,

m); 4.22 (2H, t, $J=$

2.7 Hz)

MASS(EI法, m/e): 84 (M^+)

参考例 94

1-ブロモ-2-ペンテン (94)



アルゴン気流下、2-ペンテン-1-オール
(14 g, 0.17 mol) を無水エーテル (60 ml)
に溶かし、 -30°C で攪拌している中へビロリン
(1.2 ml) と三臭化リン (16.2 g, 0.06 mol)

を加えそのまま2時間攪拌し、さらに室温まで昇温して1時間攪拌した。この反応溶液を飽和食塩水(110 ml)で洗った後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを常圧で留去した後、残渣を減圧蒸留すると、1-ブロモ-2-ペンテン(1.28 g, 0.087 mol)が5.23%の収率で得られた(b.p 80~83°C/80 mm Hg)。

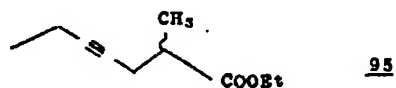
この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2980, 2940, 2880, 2850, 2320, 2240, 1445, 1420, 1370, 1315, 1205, 1150, 1055, 950, 860, 710, 610 cm^{-1}
 NMR(90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.14(3H, t, J=7.5Hz); 2.26(2H, t, q, J=2.3, 7.5Hz); 3.92(2H, t, J=2.3Hz)
 MASS(EI法, m/e): 146(M^+)

カルボエトキシ-2-メチル-4-ヘプテン酸エーテル粗精製物が2.60 g得られた。これをエタノール(200 ml)に溶かし、氷冷下で攪拌している中に0.994規定の水酸化ナトリウム水溶液(169 ml, 0.168 mol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水(30 ml)を加え、蒸餾後、氷冷下で6規定塩酸を加えて中和し、酢酸エーテル(100 ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると2-カルボエトキシ-2-メチル-4-ヘプテン酸粗精製物が2.21 g得られた。これを180°Cで2時間加熱し、冷却後エーテル(100 ml)に溶かし、ジアゾメタンのエーテル溶液を過剰に加え、濃縮、減圧蒸留すると2-メチル-4-ヘプテン酸メチルを10%含む2-メチル-4-ヘプテン酸エーテル(1.221 g, 0.073 mol)が7.6%の収率で得られた(b.p 118~125°C/56 mm Hg)。

参考例 9.5

2-メチル-4-ヘプテン酸エーテル (95)

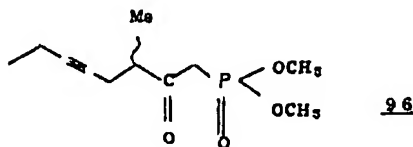


アルゴン気流下、水酸化ナトリウム(60%ネラルオイルディスパーション, 4.6 g, 0.114 mol)を無水THF(200 ml)に溶かし、攪拌している中に無水THF(20 ml)に溶かしたメチルマロン酸ジエテル(20.0 g, 0.114 mol)を室温で1時間かけて滴下した。次に無水THF(15 ml)に溶かした1-ブロモ-2-ペンテン(14.0 g, 0.095 mol)を室温で20分間かけて滴下した。この反応溶液に水を30 ml加え、3規定塩酸で中和した後、濃縮した。この濃縮残渣を酢酸エーテル(200 ml \times 2)で抽出し、有機層を水(50 ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると2-カ

IR(液膜法): 2975, 2940, 2880, 2850, 1730, 1450, 1365, 1340, 1310, 1275, 1240, 1170, 1110, 1040, 1010, 920, 855, 780 cm^{-1}
 NMR(90 MHz, CDCl_3 , δ): 1.10(3H, t, J=7.2Hz); 1.22(3H, d, J=7.3Hz); 1.27(3H, t, J=6.2Hz); 1.9-2.8(5H, m); 4.15(2H, q, J=7.2Hz)
 MASS(EI法, m/e): 168(M^+)

参考例 9.6

3-メチル-2-オキシ-5-オクタニルホスホン酸ジメチル (96)



アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル (7.91 ml, 0.074 mol) を無水THF (150 ml) に溶かし、 -78°C で撹拌している中へ 1.71 規定の n -ブチルリチウムヘキサノール溶液 (4.3 ml, 0.074 mol) を滴下し、30 分間撹拌した。ついで無水THF (5 ml) に溶かした 2-メチル-4-ヘプテン酸エチル (5.0 g, 0.03 mol) を滴下し、 -78°C で 30 分間撹拌した。この反応混合物を室温にもどし、30 分後氷冷下で酢酸 (4.5 ml) と水 (10 ml) を加え、蒸留した。蒸留残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出し、水 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、蒸留した。蒸留残渣を蒸留すると 3-メチル-2-オキソ-3-オクタニルホスホン酸ジメチル (6.55 g, 0.027 mol) が 88% の収率で得られた (b.p $118 \sim 121^{\circ}\text{C}/0.35 \text{ mmHg}$)。

この構造は以下のデータにより確認した。

(4.3 g, 0.043 mol) を無水THF (35 ml) に溶かし、 -20°C で撹拌している中へ 1.64 規定の n -ブチルリチウムヘキサノール溶液 (2.6 ml, 0.043 mol) を滴下し、そのまま -20°C で 30 分間撹拌した。そこへ無水THF (15 ml) に溶かした 2-メチル-4-ヘキシン酸エチル (5.4 g, 0.035 mol) を -20°C で滴下し、さらに無水HMPA (2.25 ml, 0.013 mol) を加えた。反応溶液を一旦室温にもどし 40 分間撹拌した後、再び -30°C に冷却し、無水THF (5 ml) に溶かしたヨウ化メチル (8.05 g, 0.043 mol) を滴下した。室温にもどし 1 時間撹拌後、酢酸 (2.5 ml, 0.043 mol) を加え、蒸留した。残渣に水 (50 ml) を加え酢酸エチル (100 ml \times 2) で抽出した。有機層をあわせて水 (30 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、蒸留した。得られた蒸留残渣を減圧蒸留すると、2, 2-ジメチル-4-ヘキシン酸エチル (3.7 g, 0.022 mol) が 62% の収率で得られた (b.p $65 \sim 68^{\circ}\text{C}/10 \text{ mmHg}$)。

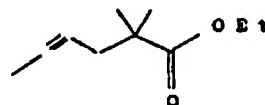
IR (液膜法): 3450, 2960, 2850, 1700, 1450, 1390, 1370, 1350, 1310, 1250, 1170, 1030, 870, 830, 805, 720 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ): 1.1(3H, t, $J=7.4 \text{ Hz}$); 1.19(3H, d, $J=6.8 \text{ Hz}$); 1.9-2.5(4H, m); 2.7-3.1(1H, m); 2.0-2.4(2H, m); 3.79(6H, d, $J=11.2 \text{ Hz}$)

MASS(EI法, m/e): 246(M^+)

参考例 97

2, 2-ジメチル-4-ヘキシン酸エチル (97)



97

アルゴン気流下、無水ジイソプロピルアミン

ル-4-ヘキシン酸エチル (3.7 g, 0.022 mol) が 62% の収率で得られた (b.p $65 \sim 68^{\circ}\text{C}/10 \text{ mmHg}$)。

この構造は以下のデータにより確認した。

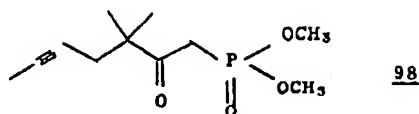
IR (液膜法) 2980, 2925, 2870, 2230, 1715, 1465, 1380, 1360, 1310, 1300, 1250, 1190, 1130, 1025, 980, 945, 910, 860, 770, 740 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ) 1.1-1.4(9H, m); 1.77(3H, t, $J=2.5 \text{ Hz}$); 2.36(2H, q, $J=2.5 \text{ Hz}$); 4.14(2H, q, $J=7.1 \text{ Hz}$)

MASS(EI法, m/e): 168(M^+)

参考例 98

3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-ヘプテニルホスホン酸ジメチル (98)



アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル (6.82g, 0.055mol) を無水THF (100ml) に溶かし、 -78°C で撹拌している中へ1.04規定のn-ブチルリチウムヘキサン溶液 (33ml, 0.054mol) を滴下し、 -78°C で30分間撹拌した。この反応溶液の中へ無水THF (15ml) に溶かした2,2-ジメチル-4-ヘキシン酸エチル (3.7g, 0.022mol) を滴下し、 -78°C で30分間撹拌した後、室温で1時間撹拌した。反応溶液に酢酸 (3.1ml, 0.054mol) と水 (10ml) を加え、濃縮し、残渣に水 (20ml) を加え、酢酸エチル (100ml \times 2) で抽出した。有機層をあわせて水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。収

率後減圧蒸留すると3,3-ジメチル-2-オキソ-5-ヘプタニルホスホン酸ジメチル (5.04g, 0.020mol) が93%の収率で得られた (b.p. $108\sim 110^{\circ}\text{C}/0.15\text{mmHg}$)。

この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3450, 2950, 2905, 2850, 2220,

1700, 1455, 1375, 1355, 1240,

1175, 1020, 860, 835, 800,

710cm^{-1}

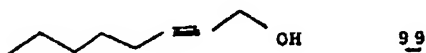
NMR (90MHz, CDCl_3 , δ): 1.23(6H, m); 1.77(3H, t, $J=2.5\text{Hz}$); 3.24(2H, d, $J=21.3\text{Hz}$); 2.34(2H, q, $J=2.6\text{Hz}$); 3.80(6H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

MASS (EI法, m/e): 246 (M^+)

(以下余白)

参考例 99

2-オクテン-1-オール (99)



アルゴン気流下、三口フラスコに液体アンモニア (250ml) を加え、リチウム片をまず一片加えて反応溶液が微青色になることを確かめた後、微量量の硝酸第二鉄・9水和物を加えた。さらに、炭いてリチウム片 (2.75g, 39.6mmol) を30分間に加え、1時間撹拌した。続いてプロパルゲルアルコール (8.16g, 14.6mmol) を加えて、30分間撹拌した後、n-ペンチルブロマイド (20g, 132mmol) を加え、10分間撹拌し、そのまま室温に一夜放置した。反応混合物に含水エーテル (50ml) を加え、さらに水 (200ml) を加え、エーテル (200ml, 100ml, 50ml \times 3) で抽出した。有機層を合わせて、

水 (400ml)、飽和食塩水 (400ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (50g) で乾燥した後、濃縮した。この残渣を蒸留すると、無色油状物の2-オクテン-1-オールが得られた (収量9.5758g, 52%, b.p. $58\sim 61^{\circ}\text{C}/0.3\text{mmHg}$)。

この構造は以下のデータより確認した。

IR (液膜法): 3400, 2910, 2850, 2278, 2216,

1447, 1423, 1374, 1323, 1223,

1131, 1102, 1060, 1000, 718cm^{-1}

NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 0.70-1.05(3H, m);

1.09-1.23(6H, m); 1.67

(1H, broad s); 1.97-

2.39(2H, m); 4.25(2H,

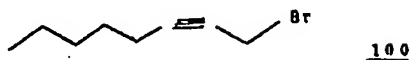
t, $J=2.2\text{Hz}$)

MASS (CI法, m/e): 144 ($\text{M}^+ + 18$)

(以下余白)

参考例 100

1-ブromo-2-オクテン(100)



アルゴン気流下、2-オクテン-1-オール
(9.4658g, 75.0 mmol) を無水エーテル
(50 ml) に溶かし、無水ピリジン(0.4 ml,
4.9 mmol) を加え、 -30°C ~ -35°C で三臭化
リン(2.35 ml, 25.0 mmol) を滴下した後、
同温度で1時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌
した。反応混合物に飽和食塩水(100 ml) を加
え、エーテル(50 ml \times 4) で抽出した。有機層
を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150
ml), 水(150 ml), 飽和食塩水(150 ml)
で洗い、無水硫酸ナトリウム(40 g) で乾燥し
た後、濃縮した。この残渣を蒸留すると、無色油
状物の1-ブromo-2-オクテンが得られた

アルゴン気流下、水酸化ナトリウム(60%ミ
ネラルオイルゲイスパーゼロン, 2.67g, 66.75
mmol) を無水THF(90 ml) に懸濁し、室温
でメチルマロン酸ジエチル(1.23 ml, 7.152
mmol) を無水THF(15 ml) に溶かして加え、
20分間攪拌した後、氷冷して、1-ブromo-2
-オクテン(9.011g, 47.68 mmol) を無
水THF(10 ml) に溶かして加えた。反応混合
物を室温で30分間攪拌した後、3規定塩酸(35
ml) を加え、濃縮し、残渣に水(50 ml) を加え
て、酢酸エチル(40 ml \times 3) で抽出した。有機
層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
(100 ml), 水(100 ml), 飽和食塩水(100
ml) で洗い、無水硫酸マグネシウム(30 g) で
乾燥した後濃縮すると、1.83276gの油状物
が得られた。

次にこの油状物をエタノール(170 ml) に溶
かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(110 ml,

(収量9.1493g, 65%, b.p. $53-58^{\circ}\text{C}$ / 0.39 mmHg)。

この構造は以下のデータより確認した。

IR(液膜法): 2949, 2850, 2300, 2220, 1458,

1427, 1379, 1325, 1302, 1283,

1210, 1150, 1105, 1085, 1015,

978, 904, 859, 775, 720,

700 cm^{-1}

NMR(100MHz, CDCl_3 , δ): 0.70-1.07(3H, m);

1.07-1.63(6H, m);

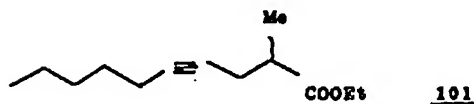
2.02-2.41(2H, m); 3.93

(2H, t, J=2.2Hz)

MASS(CI法, m/e): 189(M^+ +1)

参考例 101

2-メチル-4-デシン酸エチル(101)



110 mmol) を加えて、アルゴン気流下、室温
で18時間攪拌し、さらに1規定水酸化ナトリウ
ム水溶液(20 ml) を加え、 $40-45^{\circ}\text{C}$ で4時
間15分攪拌した。反応混合物に3規定塩酸(80
ml) を加え、濃縮し、酢酸エチル(70 ml, 50
ml \times 2) で抽出した。有機層を合わせて水(150
ml \times 2), 飽和食塩水(150 ml) で洗い、無水
硫酸ナトリウム(50 g) で乾燥した後、濃縮す
ると、1.38793gの油状物が得られた。

続いてこの油状物を、アルゴン気流下 180°C
で1時間加熱した後、エーテル(10 ml) を加え、
氷冷下ジエタメタンで処理し、濃縮すると9.1324
gの油状物が得られた。この油状物を蒸留すると、
無色油状物の2-メチル-4-デシン酸エチルが
得られた(収量8.6349g, 81%, b.p. $94-95^{\circ}\text{C}$ / 0.18 mmHg)。この時、エチルエステ
ルとメチルエステルの比はGLC(3%OV-17,
1m, カラム温度 60°C , 注入温度 180°C)に

よると15:1であつた。

この構造は以下のデータにより確認した(NMR, MASS はエチルエステルのみ記載)。

IR(液膜法): 2925, 2870, 1735, 1458, 1374,

1350, 1305, 1250, 1228, 1173,

1110, 1050, 1024, 858 cm^{-1}

NMR(100MHz, CDCl_3 , δ): 0.71-1.02(3H, m); 1.02

-1.71(6H, m); 1.23(3H,

d, J=6.38Hz); 1.26(3H,

t, J=7.03Hz); 1.86-2.79

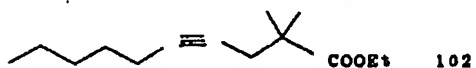
(5H, m); 4.14(2H, q, J=

7.03Hz)

MASS(EI法, m/e): 210 (M^+)

参考例 102

2, 2-ジメチル-4-デシン酸エチル(102)



無色油状物の2, 2-ジメチル-4-デシン酸エチルが得られた(収量7.9839g, 88%,
b.p. 80~84°C/0.12mmHg)。

この構造は以下のデータより確認した(NMR, MASSはエチルエステル)。

IR(液膜法): 2951, 2925, 2853, 1725, 1462,

1383, 1362, 1319, 1300, 1258,

1199, 1130, 1026, 975, 906,

860, 768, 740 cm^{-1}

NMR(100MHz, CDCl_3 , δ): 0.73-1.01(3H, m); 1.05

-1.73(6H, m); 1.24(6H,

s); 1.24(3H, t, J=7.03

Hz); 1.93-2.24(2H, m);

2.38(2H, t, J=2, 2Hz);

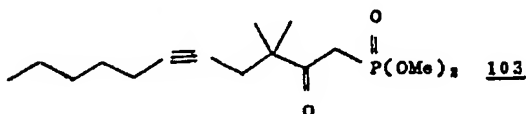
4.14(2H, q, J=7.03Hz)

MASS(EI法, m/e): 224(M^+)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF
(70ml)を加え、ジイソプロピルアミン(6.4
ml, 45.6mmol)を加え、-20°Cで1.67規
定のn-ブチルリチウムヘキサン溶液(27.3ml,
45.6mmol)を加え、20分間撹拌した。ついで、2-メチル-4-デシン酸エチル(8.5121
g, 38.0mmol)を無水THF(10ml)に溶
かして加え、さらにHMPA(7.93ml, 45.6
mmol)を加えて、室温で30分間撹拌した後、
再び-20°Cに冷却し、ヨウ化メチル(23.7ml,
38.0mmol)を加えて10分間撹拌した。反応
混合物に6規定塩酸(12ml)を加え、さらに水
(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml×3)で
抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液(150ml), 水(150ml), 飽和
食塩水(150ml)で洗い、無水硫酸マグネシウ
ム(50g)で乾燥した後濃縮すると、9.2804
gの油状物が得られた。この油状物を蒸留すると

参考例 103

3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-ウンデシ
ニルホスホン酸ジメチル(103)



アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF
(250ml), メチルホスホン酸ジメチル(8.24
ml, 76.12mmol)を加え、-78°Cで1.71
規定のn-ブチルリチウムヘキサン溶液(40.8
ml, 69.92mmol)を加え、20分間撹拌した。
ついで、2, 2-ジメチル-4-デシン酸エチル
(7.2468g, 30.4mmol)を無水THF
(10ml)に溶かして加え、30分間撹拌した後、
酢酸(2, 2ml)を加え、濃縮し、残液に水(40
ml)を加えて、酢酸エチル(40ml×3)で抽出
した。有機層を合わせて飽和食塩水(100ml×

2) で洗い、無水硫酸マグネシウム(40g)で乾燥した後、抽出すると、9.8282gの油状物が得られた。この油状物を蒸留すると、無色油状物の3,3-ジメチル-2-オキソ-5-ウンデシニルホスホン酸ジメチルが得られた(収量7.0663g, 75%, b.p. 153°C/0.18mmHg)。

この構造は以下のデータより確認した。

IR(液膜法): 3450, 2949, 2920, 2850, 1701, 1460, 1380, 1362, 1250, 1180, 1028, 870, 860, 804, 722cm⁻¹

NMR(100MHz, CDCl₃, δ): 0.70-1.01(3H, m); 1.01-1.65(6H, m); 1.23(6H, s); 1.90-2.26(2H, m); 2.36(2H, t, J=2.2Hz); 3.23(2H, d, J=21.33Hz); 3.80(6H, d, J=11.0Hz)

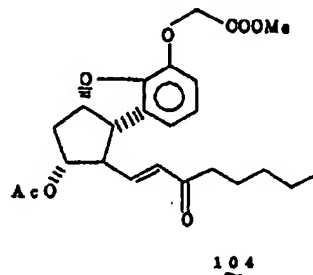
MASS(EI法, m/e): 302(M⁺)

(551mg, 2.67mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。

次にアルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム(60%-メタノールオイルディスプレイン、135mg, 3.36mmol)を無水THF(5ml)に懸濁させて、この中に2-オキソ-ヘプタルホスホン酸ジメチル(791mg, 3.36mmol)を5mlの無水THFに溶かした溶液を加え、室温で30分間攪拌した。この反応混合液に上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で加え、室温にもどしてから30分間攪拌した。得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残液に酢酸エチルを加えて濃縮し、残渣を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。後、残渣をシリカゲルのシヨートカラムに流して固形物を取り除き、次にカラムクロマトグラフィー(メルクローパーカラム、酢酸エチル/シクロヘキサノ-1/3)で精製すると油状の15-オキソ-

参考例104

15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレン POI₂メチルエステル, 11-アセテート(104)



2-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2,3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル(600mg, 1.78mmol)を無水THF(10ml)に溶かし、アルゴン下でこの溶液に無水DMSO(1.26ml, 17.8mmol)、無水ピリジン(0.07ml, 0.89mmol)、トリフルオロ酢酸(0.06ml, 0.80mmol)およびD.O.O.

2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレン POI₂メチルエステル, 11-アセテート(503mg, 1.17mmol)が65.6%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3020, 2950, 2920, 2850, 1750, 1710, 1680, 1620, 1600, 1480, 1460, 1430, 1370, 1310, 1270, 1210, 1190, 1110, 1070, 1030, 980, 880, 750, 710, 670cm⁻¹

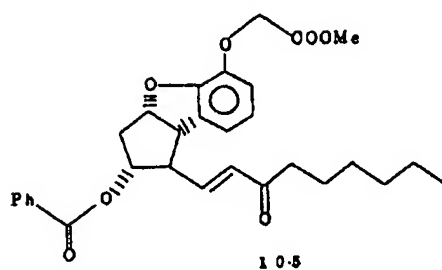
NMR(90MHz, ODCl₃, δ): 0.8-1.0(3H, m); 1.1-1.8(6H, m); 1.81(3H, s); 2.0-2.1(5H, m); 2.6-3.9(1H, m); 3.78(3H, s); 4.72(2H, s); 5.01(1H, q, J=5.9Hz); 5.15-5.5(1H, m); 6.17(1H, d, J=

15.8 Hz); 6.6-6.9 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 430 (M⁺)

参考例 105

15-オキソ-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (105)



2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチル (1.80g, 4.52 mmol) を無水THF (25 ml) に溶かし、アルゴン下でこ

の溶液に無水DMSO (3.2 ml, 4.5 mmol)、無水ピリジン (0.11 ml, 1.40 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.098 ml, 1.27 mmol) およびD.O.O. (1.40 g, 6.78 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。

次にアルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム (60% ミネラルオイルディスパージョン, 2.62 g, 6.55 mmol) を無水THF (10 ml) に懸濁させて、この中に2-オキソオクタールホスホン酸ジメチル (1.60 g, 6.78 mmol) を10 mlの無水THFに溶かした溶液を加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で加え、0℃で30分間撹拌した。得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて濾過し、濾液を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルのシロートカラム (酢酸エチル/シクロヘキサン

= 1/8) に通し、次にメルク社ローバーカラム (シリカゲル, 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1/4.5) で精製すると、油状の15-オキソ-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (1.95 g, 3.85 mmol) が85.3%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3020, 2950, 2920, 2880, 1760, 1720, 1670, 1620, 1600, 1480, 1460, 1430, 1370, 1310, 1270, 1210, 1190, 1110, 1070, 1020, 980, 850, 750, 710, 670 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz); 1.2-1.4 (6H, m); 1.56-1.7 (2H, m); 2.4-2.45 (1H, m); 2.57 (2H, t, J = 7.5 Hz); 2.66

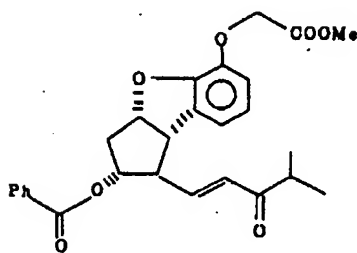
(1H, ddd, J = 5.6, 15.1 Hz); 3.20 (1H, ddd, J = 3.9, 4.4, 8.3 Hz); 3.75 (3H, s); 3.88 (1H, dd, J = 4.4, 9.0 Hz); 4.64 (1H, d, J = 16.4 Hz); 4.68 (1H, d, J = 16.4 Hz); 5.35 (1H, dt, J = 3.9, 5.6 Hz); 5.45 (1H, ddd, J = 2.9, 6.6, 9.0 Hz); 6.26 (1H, dd, J = 1.0, 16.1 Hz); 6.7-6.9 (3H, m); 6.81 (1H, dd, J = 8.3, 16.1 Hz); 7.31 (2H, t, J = 7.8 Hz); 7.49 (1H, tt, J = 1.5, 7.8 Hz); 7.57 (2H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz)

MASS (EI法, m/e): 506 (M⁺)

参考例 106

16-メチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,

8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (106)



106

2- α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチル (1.85 g, 4.72 mmol) を無水THF (25 ml) に溶かし、アルゴン下でこの溶液に無水DM80 (3.35 ml, 4.7 mmol)、無水ピリジン (0.12 ml, 1.46 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.10 ml, 1.32 mmol)、および

チル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (1.92 g, 4.14 mmol) が87.7%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2980, 2880, 1760, 1720, 1670, 1630, 1600, 1490, 1470, 1380, 1320, 1280, 1220, 1200, 1120, 1070, 1060, 1030, 980, 940, 850, 760, 720, 670 cm⁻¹

NMR(90MHz, ODO₂, δ): 1.13(6H, d, J=6.8Hz); 2.2-3.0(3H, m); 3.05-3.35(1H, m); 3.74(3H, s); 3.88(1H, dd, J=4.3, 6.6Hz); 4.65(2H, s); 5.2-5.6(2H, m); 6.33(1H, dd, J

D.O.O. (1.46 g, 6.78 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。

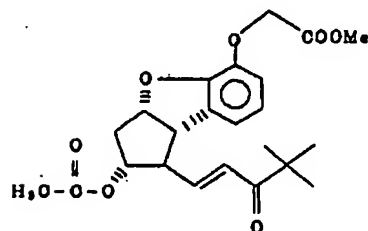
次にアルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (60%ミネラルオイルディスパージョン; 274 mg, 6.84 mmol) を無水THF (10 ml) に懸濁させて、この中に3-メチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル (1.38 g, 7.08 mmol) を10 mlの無水THFに溶かした溶液を加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で加え、室温で30分間撹拌した。得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて濾過し、濾液を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸留後、残渣をシリカゲルのショートカラム (酢酸エチル/シクロヘキサン=1/8) に通し、次に、メルク社ローバークラム (シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン=1/4.5) で精製すると、油状の16-メ

=1.0, 1.87Hz); 6.7-7.05(4H, m); 7.2-7.7(5H, m)

MASS(HI法, m/e): 464 (M⁺)

参考例107

16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート (107)



107

アルゴン雰囲気下で2- α -アセトキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α ,

8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]
ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (1.5
g, 4.46 mmol) を無水THF (9ml) に溶かし、
撹拌しながらピリジン (0.108 ml, 1.34 mmol)
とトリフルオロ酢酸 (0.101 ml, 1.31 mmol)
を加え、さらにDMF (3.11 ml, 43.8 mmol)
及びD.O.O (1.22 g, 5.91 mmol)を加え、室温
で2.5時間撹拌した。

次にアルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム
(60%-ミネラルオイルディスプレイオン;
2.68 g, 6.69 mmol) を無水THF (8ml) に
懸濁し、無水THF (5ml) に溶かした3,3-ジ
メチル-2-オキソ-ブチルホスホン酸ジメチル
(1.39 g, 6.69 mmol) を氷冷下で滴下し、
室温で30分間撹拌した。この反応溶液に上記で
合成したアルデヒドエステルの反応混合液を、氷
冷下に加え、そのまま30分間撹拌した。この反
応混合物に酢酸を加えて中和し、濾過後、濃縮し

た。濃縮残渣に、水 (20 ml) を加え、酢酸エタ
ル (50 ml × 2回) で抽出し、酢酸エタ層を水
(20 ml × 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1回)
で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。
濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲ
ル60 g; 酢酸エタール/シクロヘキサン, 1/5)
で分離精製すると、16,16-ジメチル-15
-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
プタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フ
エニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセター
トが得られた (収量1.66 g, 4.04 mmol, 収
率90.5%)。この構造は、以下のデータにより
確認した。

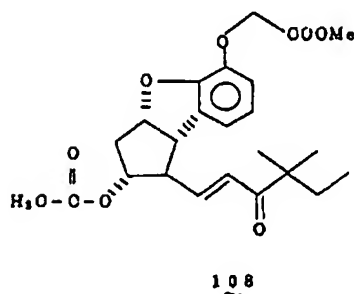
IR (液膜法): 2960, 1755, 1735, 1685,
1620, 1480, 1460, 1435,
1370, 1320, 1290, 1240,
1190, 1110, 1070, 1000,
940, 845, 750, 730 cm⁻¹

NMR (400MHz, ODO₂, δ): 1.18 (9H, s); 1.8
(3H, s); 2.1~2.3 (1H, m);
2.6~2.7 (1H, m); 2.9~3.1 (1H,
m); 3.69 (1H, dd, J=6.1, 8.6
Hz); 3.79 (3H, s); 4.72 (1H,
d, J=16.4 Hz); 4.73 (1H, d, J
=16.1 Hz); 5.0 (1H, q, J=6.02
Hz); 5.2~5.4 (1H, m); 6.60
(1H, d, J=15.6 Hz); 6.7~6.9
(4H, m)

MASS (EI法, m/e): 416 (M⁺)

参考例 108

16,16-ジメチル-15-オキソ-2,5,
6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-
4,8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メチルエ
ステル, 11-アセタート (108)



アルゴン雰囲気下で、2- α -アセトキシ-1 β -
-ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2,3,3 α ,
8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]
ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (1.5
g, 4.46 mmol) を無水THF (9ml) に溶かし、
撹拌しながら、ピリジン (0.108 ml, 1.34
mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.101 ml, 1.31
mmol) を加え、さらにDMF (3.11 ml, 43.8
mmol) 及びD.O.O (1.22 g, 5.91 mmol)
を加え、室温で2.5時間撹拌した。

次に、アルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム (60% - ミネラルオイル分散液) (2.68g, 6.69 mmol) を無水THF (5ml) に懸濁し、無水THF (5ml) に溶かした 3, 3-ジメチル-2-オキソ-ペンタルホスホン酸ジメチル (1.49g, 6.69 mmol) を氷冷下で滴下し、室温で30分間攪拌した。この反応溶液に、上記で合成したアルデヒドエステルの反応混合液を氷冷下で加え、室温で30分間攪拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、濾過した。濾液を濃縮し、水 (20ml) を加え、酢酸エチル (50ml × 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20ml × 1回) および飽和食塩水 (20ml × 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50g: 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/4) にかけて副生成物と過剰のワーズワース試薬を分離し、さらに、メルク社のローバークラム (シリカ

ゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/4) で分離精製すると、16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレン POI₂ メチルエステル, 11-アセタートが得られた (収量 1.32g, 3.07 mmol, 収率 68.8%)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2960, 2880, 1740, 1690, 1620, 1595, 1480, 1460, 1440, 1375, 1320, 1290, 1240, 1190, 1110, 1070, 1030, 1000, 985, 945, 915, 890, 870, 845, 800, 788, 730 cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.8 (3H, t, J=7.6Hz); 1.13 (6H, s); 1.59 (2H, q, J=7.6Hz); 1.81 (3H, s); 2.1~2.3 (1H, m); 2.6~2.7

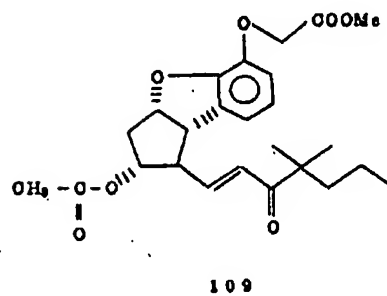
(1H, m); 2.97 (1H, q, J=6.5 Hz); 3.69 (1H, dd, J=6.5, 8.9 Hz); 3.79 (3H, s); 4.72 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.74 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.9~5.1 (1H, m); 5.2~5.4 (1H, m); 5.58 (1H, d, J=14.7 Hz); 6.7~6.9 (4H, m)

MASS (EI 法, m/o): 430 (M⁺)

例 109

16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレン POI₂ メチルエステル, 11-アセタート (109)

(以下空白)



アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2,3,3α, 8β-チトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル (1.5g, 4.46 mmol) を無水THF (10ml) に溶かし、無水ピリジン (0.11ml, 1.34 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.10ml, 1.34 mmol)、無水DMSO (3ml) を加え、さらにD.O.O (1.38g, 6.69 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。

次に別の反応容器で水酸化ナトリウム (60% ミネラルオイルディスパーション; 0.27g, 6.69 mmol) を10 mlの無水THFに懸濁し、3, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘキシルホスホン酸ジメチル (1.58g, 6.69 mmol) を5 mlの無水THFに溶かして加え、アルゴン気流下水冷下にて30分間攪拌した。この反応混合物に前記で合成したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄みを注射器で取り氷冷下にて加えた。残渣を無水THF (5 ml×3) で洗い、その上澄み液も加えて反応混合物を室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸にて中和した後、THFを留去した。析出した沈殿を濾別した後酢酸エチル (40 ml×3) で抽出し、有機層を合わせて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1/9) によつて精製すると、無色

油状物の16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 3, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート (1.77g, 3.99 mmol) が89.4%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3020, 2950, 2930, 2870, 1750, 1730, 1680, 1620, 1590, 1480, 1460, 1430, 1370, 1290, 1230, 1190, 1160, 1110, 1090, 1050, 990, 980, 940, 860, 840, 750, 720 cm^{-1}

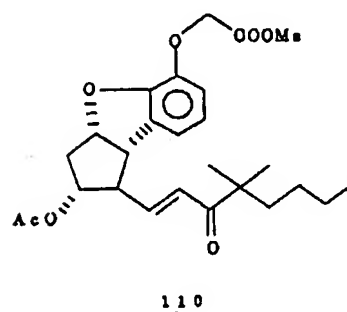
NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$); 1.13 (6H, s); 1.19 (2H, m); 1.51 (2H, m); 1.82 (3H, s); 2.20 (1H, ddd, $J=3.5, 6.5, 14.6\text{Hz}$); 2.67 (1H,

ddd, $J=6.5, 7.1, 14.6\text{Hz}$); 2.97 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$); 3.68 (1H, dd, $J=6.5, 8.7\text{Hz}$); 3.79 (3H, s); 4.72 (1H, d, $J=17.0\text{Hz}$); 4.76 (1H, d, $J=17.0\text{Hz}$); 4.99 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$); 5.33 (1H, ddd, $J=3.5, 7.1, 8.7\text{Hz}$); 6.58 (1H, dd, $J=15.1, 10.1\text{Hz}$); 6.72~6.86 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 444 (M^+)

例1.1.0

16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 3, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン-PGI₂メチルエステル, 11-アセタート (110)



2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3α,8β-2, 3, 3α, 8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ベンゾフランオキソ酢酸メチル (600mg, 1.78 mmol) を無水THF (10 ml) に溶かし、アルゴン下でこの溶液に無水DMSO (1.28 ml, 17.8 mmol)、無水ピリジン (0.07 ml, 0.89 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.08 ml, 0.80 mmol) およびD.O.O. (551mg, 2.67 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。

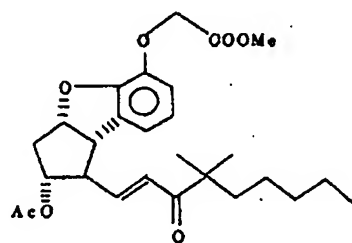
次にアルゴン雰囲気下で水酸化ナトリウム(60 g ミネラルオイルディスパージョン; 1.35 mol, 3.38 mmol)を無水THF(5 ml)に懸濁させて、この中に、3,3-ジメチル-2-オキソ-ヘプタノヒスホン酸ジメチル(891 mg, 3.56 mmol)を5 mlの無水THFに溶かした溶液を加え、室温で30分間攪拌した。この反応混合物に、上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で加え、室温にもどしてから、30分間攪拌した。得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて抽出し、溶液を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=1/7)で分離精製すると溶次の16,16-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(764 mg,

6.55(1H, d, J=15Hz); 6.76
(3H, s); 6.85(1H, dd, J=7,
15Hz)

MASS(EI法, m/e): 458(M⁺)

参考例111

16,16-ジメチル-15-オキソ-20α-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(111)



111

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒ

167 mmol)が93.5%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2950, 2920, 2850, 1750,
1730, 1680, 1610, 1590,
1480, 1460, 1430, 1370,
1290, 1230, 1190, 1100,
1050, 990, 940, 840, 750,
720, 660 cm⁻¹

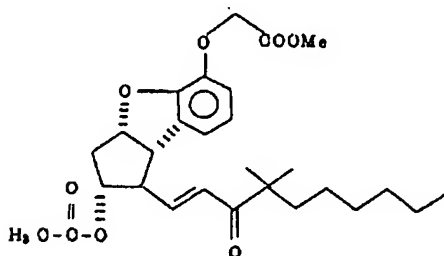
NMR(90MHz, CDCl₃, δ): 0.89(3H, t, J=6.0Hz); 1.13(6H, s); 1.0-1.7(6H, m); 1.81(3H, s); 2.20(1H, ddd, J=5, 7, 15 Hz); 2.68(1H, ddd, J=6, 7, 15 Hz); 2.97(1H, q, J=7 Hz); 3.68(1H, dd, J=7, 9 Hz); 3.79(2H, s); 4.73(2H, s); 5.01(1H, q, J=7 Hz); 5.33(1H, ddd, J=5, 6, 9 Hz);

プロキシメチル-3αβH, 8ββH-2,3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル(2.2387 g, 3.69 mmol)を無水THF(10 ml)に溶かし、無水ピリジン(0.3 ml, 3.69 mmol)、無水DMF(5 ml)、トリフルオロ酢酸(0.14 ml, 1.85 mmol)を加え、さらにDOO(1.14.1 g, 5.53 mmol)を加えて室温で1時間30分攪拌した。反応混合物に炭酸カルシウム(1.20 g, 11.99 mmol)を加え、20分間攪拌して放置しておく。

次に、水酸化ナトリウム(60 g ミネラルオイルディスパージョン; 221.4 mg, 5.53 mmol)を20 mlの無水THFに懸濁し、3,3-ジメチル-2-オキソ-オクタノヒスホン酸ジメチル(1.46 g, 5.53 mmol)を5 mlの無水THFに溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間攪拌した。この反応混合物に、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を氷冷

下注射器で取つて加えた。残渣を無水THF(10 ml, 5 ml×2)で洗い、更にその上澄み液も加えて、反応混合物を室温で10分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 ml)を加えて、酢酸エチル(40 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて、水(100 ml)、飽和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(40 g)で乾燥した後濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=1/3)によつて精製すると、無色油状物の16, 16-ジメチル-15-オキソ-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(1.6659 g, 3.53 mmol)が96%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(膜法): 2952, 2935, 2860, 1759, 1739, 1686, 1621, 1482,



112

アルゴン雰囲気下で、2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8βH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(1.5 g, 4.46 mmol)を無水THF(9 ml)に溶かし、撹拌しながら、ピリジン(0.108 ml, 1.34 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.101 ml, 1.31 mmol)を加え、さらに、DMSO(3.11 ml, 4.38 mmol)及びD.O.O(1.22 g, 5.91 mmol)を加えて室温で2.5時間撹拌した。

1461, 1420, 1374, 1295, 1240, 1192, 1112, 1053, 1000, 980, 943, 845, 738, 700 cm⁻¹

NMR(100MHz, ODCI₂, δ): 0.73~0.99(3H, m); 1.13(6H, s); 1.01~1.71(8H, m); 1.80(3H, s); 2.02~2.33(1H, m); 2.46~3.09(2H, m); 3.55~3.78(1H, m); 3.78(3H, s); 4.72(2H, s); 4.98(1H, q, J=5.38 Hz); 5.13~5.49(1H, m); 5.46~6.98(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 472(M⁺)

参考例 112

16, 16-ジメチル-15-オキソ-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(112)

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(80 % ミネラルオイルダイスパーション; 286 mg, 7.15 mmol)を無水THF(8 ml)に懸濁し、無水THF(5 ml)に溶かした3, 3-ジメチル-2-オキソ-ノナニルホスホン酸ジメチル(1.98 g, 7.14 mmol)を氷冷下で滴下し、室温で30分間撹拌した。この反応溶液に、上記で合成したアルデヒドエステルを氷冷下で加え、そのまま30分間撹拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、確認後、溶液を濃縮した。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g; 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/4)で、分離精製すると、無色透明な油状の16, 16-ジメチル-15-オキソ-20a, 20b-ジホモ-2, 5,

6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-
アセテートが得られた(収量1.68g, 3.46
mmol, 収率77.9%)。この構造は以下のデー
タにより確認した。

IR(液膜法): 2930, 2860, 1755, 1730,
1680, 1620, 1590, 1480,
1455, 1430, 1370, 1290,
1230, 1190, 1110, 1090,
1060, 990, 940, 880, 840,
750, 720 cm⁻¹

NMR(400MHz, ODO₂, δ): 0.8~0.9 (3H, m);
1.13 (6H, s); 1.0~1.4 (8H, m);
1.5~1.6 (2H, m); 1.81 (3H, s);
2.1~2.3 (1H, m); 2.6~2.7 (1H,
m); 2.97 (1H, q, J=7.9Hz);
3.6~3.7 (1H, m); 3.79 (3H, s);
4.72 (1H, d, J=16.1Hz); 4.74

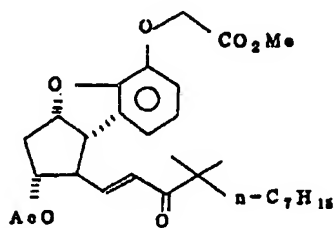
(1H, d, J=16.1Hz); 4.99 (1H,
q, J=6.0Hz); 5.3~5.4 (1H, m);
6.58 (1H, d, J=15.1Hz); 6.7~
6.8 (3H, m); 6.82 (1H, dd, J=
7.9, 15.1Hz)

MASS(EI法, m/e): 486(M⁺)

(以下余白)

参考例 113

16, 16-ジメチル-15-オキソ-20a,
20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フ
エニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセテ
ート(113)



113

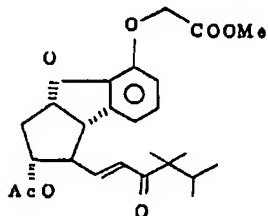
アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒ
ドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2, 3, 3a,
8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ
[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル
(1.20g, 3.57 mmol)を無水THF(10

ml)に溶かし、無水DMSO(5ml, 70.8 mmol)、
無水ピリジン(0.3ml, 3.71 mmol)、無水トリ
フルオロ酢酸(0.14ml, 1.79 mmol)および
DCC(1.10g, 5.36 mmol)を0℃で加え
て、室温で1時間20分攪拌した。

次に水酸化ナトリウム(60%ミネラルオイル
ディスプレイジョン; 0.24g, 6.00 mmol)を
無水THF(5ml)に懸濁させ、3, 3-ジメ
チル-2-オキソデシルホスホン酸ジメチル
(1.78g, 6.09 mmol)を無水THF(6ml)
に溶かし、アルゴン気流下0℃で加え、室温で
40分間攪拌した。上記で作製したアルデヒドエ
ステルの反応混合物を注射器でとり、加えた。更
に残液を無水THF(5ml)で3回洗浄して加え
室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ア
ンモニウム水溶液10mlを加え、酢酸エチル(
50ml×4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水
(50ml)および飽和食塩水(50ml)で洗い、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。その残渣からカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサノン＝1／2）を用いて固生成物を除去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサノン＝1／5）で分離精製すると、純粋な 16, 18-ジメチル-15-オキソ-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-アセタート（1.6481g, 3.29mmol）が9.2%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR（液膜法）：2920, 2845, 1734, 1682, 1616, 1477, 1454, 1364, 1291, 1231, 1188, 1110, 1056, 988, 942.



114

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8βH-2, 3, 3a, 8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル（1.2810g, 3.81mmol）を無水THF（10ml）に溶かし、無水ピリジン（0.31ml, 3.69mmol）、無水DMSO（5ml）、トリフルオロ酢酸（0.15ml, 1.91mmol）を加え、さらにD.C.C.（1.18g, 5.72mmol）を加えて室温で1時間撹拌した。反応混合物に炭酸カルシウム（1.24g, 12.4mmol）を加え、20分

544, 762, 726 cm⁻¹

NMR（100MHz, CDCl₃, δ）：0.70～1.68（21H, m）；1.81（3H, s）；2.08～2.36（1H, m）；2.49～3.10（2H, m）；3.58～3.72（1H, m）3.79（3H, s）；4.73（2H, s）；4.85～5.12（1H, m）；5.18～5.45（1H, m）；6.42～6.99（5H, m）

MASS（EI法, m/e）：500（M⁺）

参考例114

16, 18, 17-トリメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート（114）

間撹拌して放置しておく。

次に水酸化ナトリウム（60%ミネラルオイルディスパーション；228.8g, 5.72mmol）を20mlの無水THFに懸濁し、3, 3, 4-トリメチル-2-オキソ-ペンチルホスホン酸ジメチル（1.17g, 5.72mmol）を5mlの無水THFに溶かして加え、アルゴン気流下、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を氷冷下注射器で取り加えた。残渣を無水THF（8ml×2.5ml）で洗い、更にその上澄み液も加えて、反応混合物を室温で10分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（50ml）を加えて、酢酸エチル（50ml×3）で抽出した。有機層を合わせて水（150ml）、飽和食塩水（150ml）で洗い、無水硫酸ナトリウム（40g）で乾燥した後、濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサノン

-1/3) によつて精製すると、無色油状物の
16.16.17-トリメチル-15-オキソ-
2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-
オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル、11-アセート(1.6642g,
3.75 mmol)が98%の収率で得られた。この
構造は以下のデータにより決定した。

IR (液膜法): 2953, 1758, 1734,

1583, 1520, 1480,

1458, 1337, 1272,

1291, 1238, 1189,

1110, 1050, 1030,

984, 944, 888, 844,

760, 728 cm^{-1}

NMR (100MHz, CDCl_3 , δ): 0.84

(6H, d, $J=6.6$ Hz);

1.05 (6H, s); 1.80

(3H, s); 1.80~2.10

(4H, m); 3.52~3.82

(1H, m); 3.79 (3H,

s); 4.73 (2H, s);

4.99 (1H, q, $J=3.3$ Hz);

5.20~5.46 (1H,

m); 6.45~6.98 (5H,

4.5~5.5 m)

MASS (EI法, m/e): 444 (M^+)

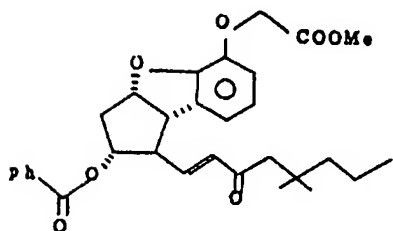
例 115

17,17-ジメチル-15-オキソ-2,5,

6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イ

ンター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、

11-ベンゾアート(1.15)



115

2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメ
チル-3 α H,8 β H-2,3,3 α ,8 β -テ
トラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベン
ゾフランオキシ酢酸メチル(1.85g, 4.65
mmol)を無水THF(25ml)に溶かし、アル
ゴン下でこの溶液に無水DMSO(2.30ml, 46.5
mmol)、無水ピリジン(0.116ml, 1.44 mmol)、
トリフルオロ酢酸(0.10ml, 1.30 mmol)、
D.C.C.(1.44g, 6.98 mmol)を加え、室温
で2時間攪拌した。

次にアルゴン雰囲気下で水酸化ナトリウム(60
%ネラルオイルディスパーション, 270mg,
6.74 mmol)を無水THF(10ml)に懸濁さ
せて、この中に4,4-ジメチル-2-オキソ-
ヘプタルホスホン酸ジメチル(1.74g, 6.98
mmol)を5mlの無水THFに溶かした溶液を加
え、室温で30分間攪拌した。この反応混合液に、
上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で加え、
室温にもどしてから30分間攪拌した。得られた
反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣
に酢酸エチル(100ml)を加えてろ過し、ろ液
を水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗い、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣
をシリカゲルのショートカラム(酢酸エチル/シ
クロヘキサノ-1/8)に通し、次にメルク社ロ
ーバーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロ
ヘキサノ-1/4.5)で精製すると、油状の17,
17-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,7

7-テトラノール-4-オキサー-4,8-インター-
 -フエニレンPGI₂メチルエステル、11-ベン
 ゾアート(2.38g, 4.58mmol)が98.4%
 の収率で得られた。この構造は以下のデータによ
 り確認した。

IR(液膜法): 2970, 2880, 1760,

1730, 1660, 1620,

1550, 1490, 1460,

1370, 1320, 1270,

1220, 1200, 1120,

1070, 1060, 1030,

980, 860, 760, 720,

870 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.8~0.9

(3H, m): 0.97(6H,

s): 1.2~1.3(4H, m):

2.35~2.45(1H, m):

2.44(2H, s) 2.66

(1H, ddd, J=5.5,

6.6, 15.1 Hz): 3.18

(1H, ddd, J=4.2,

4.7, 8.3 Hz): 3.75

(3H, s): 3.87(1H,

dd, J=4.7, 8.9 Hz):

4.64(1H, d, J=16.1

Hz): 4.67(1H, d, J

=16.1 Hz): 5.34(1H,

dt, J=4.2, 5.5 Hz):

5.44(1H, ddd, J=

2.9, 6.6, 8.9 Hz): 6.25

(1H, dd, J=1.2,

16.9 Hz): 6.7~6.9(4H,

m): 7.31(2H, t, J=

7.8 Hz): 7.49(1H, t,

J=7.8 Hz): 7.56(2H,

d, J=7.8 Hz)

MASS(EI法, m/e) 520 (M⁺)

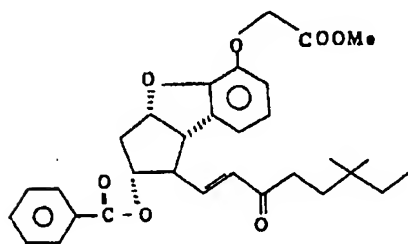
例116

18,18-ジメチル-15-オキソ-2,5,

6,7-テトラノール-4-オキサー-4,8-イ

ンター-フエニレンPGI₂メチルエステル,

11-ベンゾアート(1.15)



1.16

アルゴン雰囲気下で、2α-ベンゾイルオキシ
 -1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2,
 3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シク
 ロペンタ[6]ベンゾフランオキシ酢酸メチル
 エステル(1.7g, 4.25mmol)を無水THF

(8ml)に溶かし、攪拌しながら、ビリジン(

0.103ml, 1.27mmol)とトリフルオロ酢酸

(0.1ml, 1.25mmol)を加え、さらにDMSO

(2.97ml, 41.8mmol)及びD.C.C(1.16

g, 5.62mmol)を加え、室温で2時間攪拌し

た。

次に、アルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム

(60%ミネラルオイルディスパーション; 261

mg, 5.8mmol)を無水THF(8ml)に懸濁し、

無水THF(5ml)に溶かした5,5-ジメチル

-2-オキソ-ヘプタルホスホン酸ジメチル(1.7g, 6.8mmol)

を氷冷下で滴下し、室温で30分間攪拌した。この反

応溶液に氷冷下で、上記で合成したアルデヒドエ

ステルの反応混合物を加え、室温で30分間攪拌

した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、戸

過した。戸液を蒸餾し、水(20ml)を加え、酢

酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル

層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml

×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g;酢酸エチル/シクロヘキサン、1/5)で分離精製すると、18,18-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フエニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアートが得られた(収量1.96g、3.77mmol、収率89%)。この構造は以下のデータにより確認された。
m.p: 102.9~102.2℃(再結晶溶媒、酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1)

IR (KBr法): 3430.2960.1770.
1710.1630.1490.
1465.1440.1370.
1320.1295.1275.
1250.1220.1200.
1110.1090.1070.
1028.990.955.

6.27 (1H, dd, J=1.2, 15.9 Hz); 6.7~6.9 (4H, m); 7.31 (2H, s, J=7.8 Hz); 7.4~7.7 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 520 (M⁺)

元素分析値

	計算値 (C ₂₁ H ₃₀ O ₇ として)	実測値
C (%)	71.52	71.54
H (%)	6.97	6.97

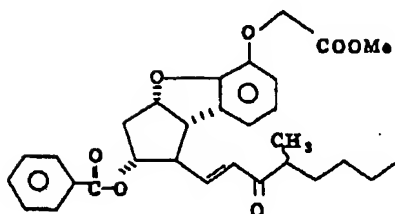
参考例 117

16-メチル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フエニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアート(117)

特開昭62-265279 (130)

915.905.850.845.
780.750.715.690
cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.82 (3H, t, J=7.6 Hz); 0.88 (6H, s); 1.24 (2H, q, J=7.6 Hz); 1.4~1.6 (2H, m); 2.35~2.5 (3H, m); 2.6~2.7 (1H, m); 2.1~3.3 (1H, m); 3.75 (3H, s); 3.39 (1H, ~~4.4~~ dd, J=4.4, 6.3 Hz); 4.83 (1H, d, J=16.5 Hz); 4.69 (1H, d, J=16.5 Hz); 5.3~5.4 (1H, m); 5.4~5.5 (1H, m);



117

アルゴン雰囲気下で、2α-ベンゾイルオキシン-1β-ヒドロキシメチル-3αβH、8βH-2,3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ-酢酸メチルエステル(1.8g、4.62mmol)を無水THF(9ml)に溶かし、攪拌しながらピリジン(0.11ml、1.36mmol)とトリフルオロ酢酸(0.102ml、1.27mmol)を加え、さらにDMSO(3.15ml、44.3mmol)及びD.C.C(1.23g、5.96mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。

次に、アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム(60%-ミネラルオイルディスパージョン;

3.25 g, 8.14 mmol) を無水 THF (9 ml) に懸濁し、無水 THF (5 ml) に溶かした 3-メチル-2-オキソヘブテリルホスホン酸ジメチル (1.92 g, 8.14 mmol) を室温で滴下し、30 分間撹拌した。この反応溶液に、氷冷下で、上記で合成したアルデヒドエステルの反応混合物を加え、30 分間室温で撹拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、戸過した。戸液を濃縮し、水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (60 ml × 2 回) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (20 ml × 1 回) および飽和食塩水 (20 ml × 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/5) にかけて副生成物と過剰のワーズワース試薬を分離し、さらにメルク社ローバークラム (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/6) で分離精製すると、10-メチル-15-オキソ-2, 5,

6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアートが得られた (収量 1.71 g, 3.38 mmol, 収率 74.8%)。この構造は以下のデータにより確認された。

IR (液膜法): 2950, 2920, 2850, 1750, 1710, 1650, 1620, 1600, 1480, 1450, 1370, 1310, 1270, 1210, 1185, 1110, 1060, 1050, 1020, 970, 845, 750, 710 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.87 (3 H, t, J = 6.8 Hz); 1.10 (3 H, d, J = 6.8 Hz); 1.1 ~ 1.4 (5 H, m); 1.6 ~ 1.7 (1 H, m);

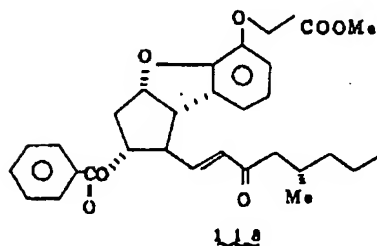
2.8 ~ 2.5 (1 H, m); 2.6 ~ 2.8 (2 H, m); 3.1 ~ 3.2 (1 H, m); 3.75 (3 H, s); 3.88 (1 H, dd, J = 4.8, 8.5 Hz); 4.64 (1 H, d, J = 16.4 Hz); 4.68 (1 H, d, J = 16.4 Hz); 5.35 (1 H, q, J = 4.9 Hz); 6.34 (1 H, d, J = 15.6 Hz); 6.7 ~ 7.0 (4 H, m); 7.31 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 7.49 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 7.57 (2 H, d, J = 7.1 Hz)

MASS (EI 法, m/e): 506 (M⁺)

参考例 118

(17S)-17-メチル-15-オキソ-2,

5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (118)



アルゴン気流下、2α-ベンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2, 3, 3α, 8β-テトラヒドロ-1H-6-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル (3.6 g, 9.09 mmol) を無水 THF (21 ml) に溶かし、無水 DMSO (6.752 ml)、無水トリリジン (0.234 ml, 2.89 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.215 ml, 2.83 mmol)、および D.C.C (2.94 g, 14.25 mmol) を加え、室温で 3 時

間攪拌した。

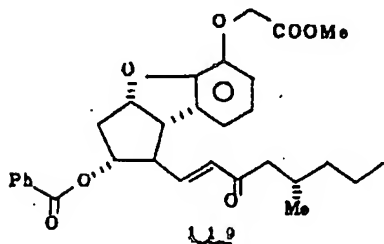
次に水素化ナトリウム (50%ミネラルオイル
ディスパージョン: 576 号, 13.82 mmol) を
無水THF (10 ml) に懸濁し、氷冷下攪拌して
いる中へ4(S)-メチル-2-オキソヘプタル
ホスホン酸ジメチル (3.2 g, 14.41 mmol) を
無水THF (10 ml) に溶かして加え、室温で
30分間攪拌した。この反応混合物を再び氷冷し、
上記で合成したアルデヒドエステルを加え、その
まま20分間攪拌した。この反応混合物を酢酸で
中和し、析出した沈殿を分別し、戸液を濃縮した。
得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シ
リカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=1/8)
で精製すると17(S)-メチル-15-オキソ
-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ
4,8-インター-m-フエニレンPGI₂メチル
エステル、11-ベンゾアート (3.59 g, 7.08
mmol) が77%の収率で得られた。この構造は

7.10~7.70 (8 H, m)

MASS (EI法, m/e): 507 (M⁺)

参考例119

(17S)-17-メチル-15-オキソ
20α-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4
-オキサ-4,8-インター-m-フエニレンPGI₂
メチルエステル、11-ベンゾアート (119)



2α-ベンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメ
チル-3αβH, 8ββH-2,3,3α,8β-
テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベ
ンゾフランオキシ酢酸メチル (3.20 g, 8.04
mmol) を無水THF (4.0 ml) に溶かし、アルゴ

以下のデータより確認した。

IR (吸収法): 2930, 2870, 1760,
1720, 1680, 1620,
1600, 1488, 1458,
1370, 1315, 1270,
1210, 1070, 1055,
1028, 973, 850,
760, 718 cm⁻¹

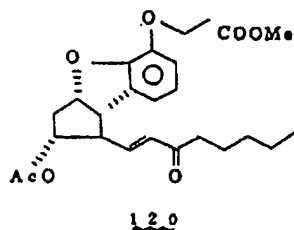
NMR (90MHz, CDCl₃, δ): 0.90 (3 H,
m); 1.25 (4 H, m);
2.00~3.00 (5 H, m);
3.20 (1 H, m); 3.78
(3 H, s); 3.85 (1 H,
m); 4.65 (2 H, s);
5.28 (2 H, m); 6.28
(1 H, dd, J=1.1,
16.0 Hz); 6.75 (2 H,
s); 6.79 (1 H, m);

ン下で、この溶液に無水DMSO (5.70 ml, 80.4
mmol)、無水ピリジン (0.20 ml, 2.49 mmol)、
トリフルオロ酢酸 (0.17 ml, 2.25 mmol)、
D.C.C. (2.49 g, 12.1 mmol) を加え、室
温で3時間攪拌した。

次にアルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム
(50%ミネラルオイルディスパージョン: 486
号, 11.7 mmol) を無水THF (20 ml) に懸
濁させてこの中に(4S)-4-メチル-2-オ
キソオクタルホスホン酸ジメチル (3.02 g,
12.1 mmol) を10 mlのTHFに溶かした溶液
を加え、室温で30分間攪拌した。この反応混
合液に、上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で
加え、室温にもどしてから30分間攪拌した。得
られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。
残渣に酢酸エチル (100 ml) を加えて戸通し、
結晶を酢酸エチル (25 ml × 2) で洗った。戸液
を合わせて、水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml)

で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサノール＝1／8～1／4）で精製すると、油状の（178）-17-メチル-15-オキソ-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセトート（3.94 g, 7.58 mmol）が94.2%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR（液膜法）：3030, 2970, 2940, 2870, 1770, 1720, 1670, 1620, 1490, 1470, 1380, 1320, 1280, 1220, 1200, 1120, 1080, 1060, 1030, 980, 860, 760, 720 cm^{-1}



d-2 α -アセトキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2,3,3 α ,8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチル（700 mg, 2.08 mmol）を無水THF（5 mL）に溶かし、アルゴン下で、無水DMSO（1.48 mL, 20.8 mmol）、無水ピリジン（0.05 mL, 0.62 mmol）、トリフルオロ酢酸（0.05 mL, 0.62 mmol）、D.C.C（644 mg, 3.12 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。

一方、別のフラスコでアルゴン下、水酸化ナトリウム（60%ミネラルオイルディスパーション；

NMR（90 MHz, CDCl_3 , δ ）：0.7～1.5（12 H, m）；1.8～2.9（5 H, m）；3.0～3.4（1 H, m）；3.74（3 H, s）；3.88（1 H, dd, $J=4.4, 8.6$ Hz）；4.66（2 H, s）；5.2～5.6（2 H, m）；6.24（1 H, dd, $J=1.1, 13.8$ Hz）；6.6～7.0（4 H, m）；7.15～7.7（5 H, m）

MASS（EI法, m/e）：520（ M^+ ）

例120

d-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセトート（120）

120 mg, 3.12 mmol）を無水THF（3 mL）に懸濁させてこの中に無水THF（3 mL）に溶解した2-オキソ-ヘプチルホスホン酸ジメチル（592 mg, 3.12 mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。この中へ、上記で作成したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄を注射器でとり加えた。更に残渣を無水THF（2 mL \times 4）で洗浄して加え、室温で30分間攪拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、戸過した。戸液を濃縮し、水（10 mL）を加え、酢酸エチル（30 mL \times 2）で抽出し、水（10 mL）、飽和食塩水（10 mL）で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサノール, 1／9）で分別精製すると、無色油状物の α -15-オキソ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセトート

(813 ㎎, 1.89 mmol) が収率 90.9% で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +9.502$ ($c = 0.730$, メタノール)

IR (板膜法): 2985, 2940, 2880, 1760, 1740, 1695, 1675, 1630, 1595, 1490, 1465, 1440, 1375, 1295, 1240, 1190, 1115, 1060, 985, 950, 850, 860, 520 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.91

(3H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$):
1.24 ~ 1.33 (4H, m):
1.61 ~ 1.69 (2H, m):
1.81 (3H, s): 2.19 ~
2.25 (1H, m): 2.56

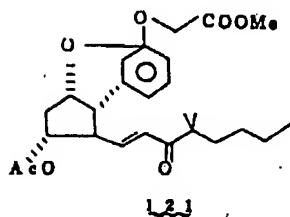
(3H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$):
2.59 ~ 2.66 (1H, m):
2.96 (1H, q, $J = 6.3\text{ Hz}$): 3.71 (1H, dd, $J = 6.3, 8.8\text{ Hz}$): 3.79
(3H, s): 4.71 (1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$): 4.74
(1H, d, $J = 16.1\text{ Hz}$):
5.01 (1H, q, $J = 6.3\text{ Hz}$): 5.30 ~ 5.35 (1H, m): 6.19 (1H, dd, $J = 1.0, 15.8\text{ Hz}$):
6.72 ~ 6.78 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 430 (M^+)

参考例 121

d-16, 16-ジメチル-15-オキソ-
2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-
4, 8-インダ-m-フェニレンPGI₂メチル

エステル, 11-アセテート (121)



d-2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3α, 8β-テトラヒドロ-1H-3-シクロペンタ[b]ピリジン-11-オキソ酸メチル (700 ㎎, 2.08 mmol) を無水 THF (5 ml) に溶かし、アルゴン下で、無水 DMSO (1.48 ml, 20.8 mmol)、無水ピリジン (0.05 ml, 0.62 mmol) トリフルオロ酢酸 (0.05 ml, 0.62 mmol)、D.C.C (644 ㎎, 3.12 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

一方、別のフラスコでアルゴン下、水素化ナト

リウム (60% ミネラルオイル ディスパーション: 120 ㎎, 3.12 mmol) を無水 THF (5 ml) に懸濁させてこの中に、無水 THF (5 ml) に溶かした 3, 3-ジメチル-2-オキソ-ヘプタルホスホン酸ジメチル (760 ㎎, 3.12 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この中へ、上記で作成したアルデヒドエステルの反応混合物の上層を注射器でとり加えた。更に強塩を無水 THF (2 ml × 4) で洗浄して加え、室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、戸退した。戸液を濃縮し、水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出し、水 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキササン = 1/9) で分別精製すると、無色油状物の α-16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-

4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセート(802mg, 1.31 mmol)が収率63%で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +97.97^\circ$ ($c = 0.890$, メタノール)

IR (KBr): 2960, 2940, 2860, 1760, 1735, 1690, 1620, 1480, 1460, 1440, 1370, 1290, 1235, 1190, 1116, 1095, 1050, 990, 945, 845, 770, 730 cm^{-1}

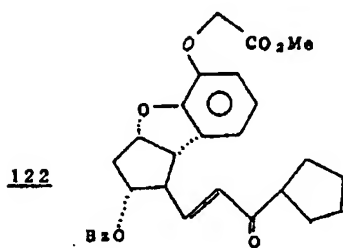
NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.89 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$); 1.13 (6H, s) 1.15 ~ 1.18 (2H, m); 1.20 ~

1.33 (2H, m); 1.51 ~ 1.55 (2H, m); 1.81 (3H, s); 2.20 (1H, ddd, $J = 3.4, 6.3, 14.8 \text{ Hz}$); 2.58 (1H, dt, $J = 6.8, 14.8 \text{ Hz}$); 2.97 (1H, q, $J = 6.3 \text{ Hz}$); 3.68 (1H, dd, $J = 6.3, 8.3 \text{ Hz}$); 3.79 (3H, s); 4.71 (1H, d, $J = 16.3 \text{ Hz}$); 4.74 (1H, d, $J = 16.3 \text{ Hz}$); 4.98 (1H, q, $J = 6.3 \text{ Hz}$); 5.29 ~ 5.34 (1H, m); 6.58 (1H, $J = 15.1 \text{ Hz}$); 6.72 ~ 6.85 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 468 (M^+)

参考例 122

15-シクロペンタール-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナール-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート(122)



アルゴン気流下、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α ,8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(1.90g, 4.77 mmol)を無水THF

(10 ml)に溶かし、無水DMSO(4.0 ml, 56.7 mmol), 無水ピリジン(0.12 ml, 1.48 mmol), 無水トリフルオロ酢酸(0.20 ml, 260 mmol), およびDCC(1.80 g, 8.72 mmol)を加えて、アルゴン下室温で2時間攪拌した。

次に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイルディスパーション; 0.38 g, 9.54 mmol)を無水THF(5 ml)に懸濁し、2-シクロペンタール-2-オキソエチルホスホン酸ジメチルエステル(1.58 g, 7.16 mmol)を無水THF(11 ml)に溶かした溶液をアルゴン下氷冷下に加え、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄みを注射器でとり加えた。更に残渣を無水THF(5 ml)で3回洗浄して加え、氷冷下で5分間、室温で1時間半攪拌した。反応混合物に酢酸を加え、沈殿をろ過した。ろ液に水(10 ml)を加え、酢酸エチル(30 ml \times 4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を飽和食塩水(100 ml)で洗

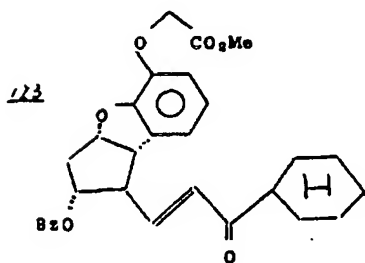
い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。その残渣からカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／シクロヘキサン＝1／1）を用いて副生成物を除去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／シクロヘキサン＝1／4）で分離精製すると、純粋な15-シクロペンテン-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フエレンPGI₃メチルエステル、11-ベンゾアート（1.87g, 3.81 mmol）が79.9%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 116～117.5℃（酢酸エチルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶）

IR(KBr法)：

3050, 2940, 2860, 1763, 1695,

1619, 1595, 1485, 1460, 1435.



アルゴン気流下、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α / β H, 8 β / β H-2,3,3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル（2.00g, 5.03 mmol）を無水THF（10 ml）に溶かし、無水DMSO（40 ml, 55.7 mmol）、無水ピリジン（0.12 ml, 1.48 mmol）、無水トリフルオロ酢酸（0.23 ml, 2.86 mmol）およびDCC（1.74g, 8.43 mmol）を加えてアルゴン下室温で1時間半撹拌

1388, 1368, 1313, 1292, 1268, 1240,

1213, 1193, 1149, 1107, 1085, 1050,

1035, 1020, 1003, 990, 955, 918, 880,

840, 747, 705, 670, 603 cm⁻¹

NMR(100MHz, CDCl₃, δ):

1.43-2.05(8H, m); 2.21-3.32(4H, m); 3.63-

4.00(4H, m); 4.65(2H, s); 5.20-5.59(2H, m);

6.30(1H, d, *J*=16.72Hz); 6.62-7.00(4H,

m); 7.12-7.69(5H, m)

MASS(EI法, *m/e*): 490(*M*⁺)

参 考 例 1 2 3

15-シクロヘキシル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フエレンPGI₃メチルエステル、11-ベンゾアート（123）

した。反応混合物に氷冷下炭酸カルシウム150g、15.0 mmol）を加えた。

次に水酸化ナトリウム（60%ミネラルオイルディスパーション；0.32g, 8.00 mmol）を無水THF（5 ml）に懸濁し、2-シクロヘキシル-2-オキソエチルホスホン酸ジメチルエステル（1.41g, 8.02 mmol）を無水THF（14 ml）に溶かした溶液を、アルゴン下氷冷下に加え、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を注射器でとり加えた。更に残渣を無水THF（5 ml）で3回洗浄し、その上澄みを加え、氷冷下で1時間、室温で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸を加え、沈殿をろ過した。ろ液に水（10 ml）を加え、酢酸エチル（30 ml \times 4）で抽出し、ついで酢酸エチル層を水（50 ml）、飽和食塩水（100 ml）で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。その残渣からカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／シ

クロヘキサン=1/5)を用いて副生成物を除去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン=1/5)で分離精製すると、純粋な15-シクロヘキシル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル,11-ベンゾアート(1.74g, 3.45 mmol)が68.6%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 69~110℃(酢酸エチル/*n*-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法):

2930, 2855, 1773, 1705, 1693, 1618, 1598, 1485, 1460, 1438, 1372, 1318, 1294, 1275, 1262, 1220, 1199, 1147, 1110, 1067, 1045, 1025, 997, 947, 917, 912, 847, 782, 754, 715 cm⁻¹

アルゴン気流下2 α -ベンザイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2,3,3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル(1.8670g, 4.69 mmol)を無水THF(15 ml)に溶かし、無水DMSO(5 ml), 無水ピリジン(0.44 ml, 5.36 mmol), 無水トリフルオロ酢酸(0.28 ml, 3.75 mmol)およびD.C.C(1.45g, 7.03 mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下炭酸カルシウム(2.35g)を加えて30分間攪拌した。

次に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイルゲイスパーション; 0.23g, 5.70 mmol)を無水THF(10 ml)に懸濁し、3-シクロペンタル-2-オキソプロピルホスホン酸ジメチル(1.76g, 7.51 mmol)を無水THF(6 ml)に溶かした溶液を、氷冷下に加え、アルゴン気流

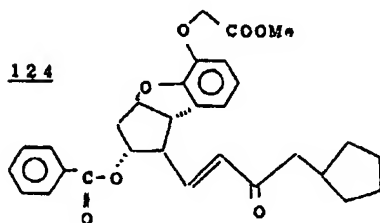
NMR(100MHz, CDCl₃, δ):

1.00-2.05(11H, m), 2.23-2.84(3H, m), 3.07-3.62(1H, m), 3.65-4.00(4H, m), 4.65(2H, s), 5.20-5.60(2H, m), 6.32(1H, d, *J*=16.16 Hz), 6.64-7.00(4H, m), 7.13-7.65(5H, m)

MASS(EI法, *m/e*): 504(M⁺)

参考例 124

16-シクロペンタル-15-オキソ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート(124)



下30分間攪拌した。ことに上記で合成したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を注射器でとり加えた。さらに残渣を無水THF(5 ml \times 4)で洗浄し、その上澄み液を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(50 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml \times 3)で抽出した。有機層をあわせて水(100 ml), 飽和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=1/2)によつて精製すると無色油状物の16-シクロペンタル-15-オキソ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート(1.8597g, 3.69 mmol)が78.7%の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

IR(液膜法):

3060, 2940, 2850, 1757, 1712, 1620,
1480, 1445, 1364, 1315, 1270, 1212,
1185, 1108, 1064, 1020, 976, 844,
710 cm^{-1}

NMR(100MHz, CDCl_3):

0.85-2.05(9H, m), 2.05-2.94(4H, m),
3.04-3.32(1H, m), 3.75(3H, s), 3.75-
4.00(1H, m), 4.66(2H, s), 5.20-5.58
(2H, m), 6.10-6.40(1H, m), 6.62-6.96
(4H, m), 7.15-7.69(5H, m)

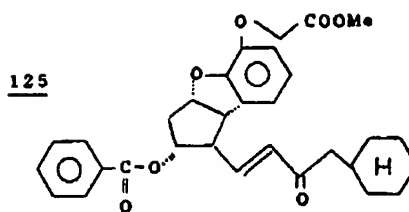
MASS(EI法, m/e): 504 (M^+)

参考例 125

10-シクロヘキシル-15-オキソ-2, 5,
6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-
4-オキサ-4, 8-インタ- α -フエニレン
PGI₂メテルエステル, 11-ペンゾアート
(125)

した。

次に水酸化ナトリウム(60%ミネラルオイル
ディスパージョン; 0.24g, 6.26 mmol)を
無水THF(10ml)に懸濁し、3-シクロヘキ
シル-2-オキソ-プロピルホスホンジメテル
(1.82g, 7.35 mmol)を無水THF(9ml)
に溶かした溶液を加えて氷冷下30分間攪拌した。
そこへ上記で合成したアルデヒドエステルの反応
混合物の上澄み液を注射器でとり加えた。さらに
溶液を無水THF(5ml \times 3)で洗浄し、その上
澄み液も加え室温で3.5時間攪拌した。反応混合
物に飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加
え、酢酸エチル(40ml \times 3)で抽出した。有機
層をあわせて水(100ml)、飽和食塩水(100ml)
で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後ろ過し
た。その残液をカラムクロマトグラフィー(シリ
カゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=1/2)で
精製すると16-シクロヘキシル-15-オキ



アルゴン気流下2 α -ペンザイルオキシ-1 β -
-ヒドロキシメテル-3 α β H, 8 β β H-2,
3, 3 α , 8 β -アトラヒドロ-1H-5-シク
ロペンタ[b]ペンゾフラニルオキシ酢酸メテルエ
ステル(1.9497g, 4.90 mmol)を無水
THF(15ml)に溶かし、無水DMSO(5ml),
無水ピリジン(0.46ml, 5.69 mmol), 無水
トリフルオロ酢酸(0.25ml, 3.25 mmol)及
びD.C.C(1.51g, 7.32 mmol)を加えて
室温で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下炭
酸カルシウム(2.45g)を加えて30分間攪拌

ソ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-
オクタノル-4-オキサ-4, 8-インタ- α -
フエニレンPGI₂メテルエステル, 11-ペン
ゾアート(1.6107g, 3.11 mmol)が収率
63.5%で得られた。この構造は以下のデータに
より確認した。

IR(液膜法):

2920, 2840, 1755, 1722, 1660, 1615,
1595, 1475, 1440, 1368, 1312, 1267,
1212, 1185, 1108, 1062, 1020, 975,
938, 845, 755, 710 cm^{-1}

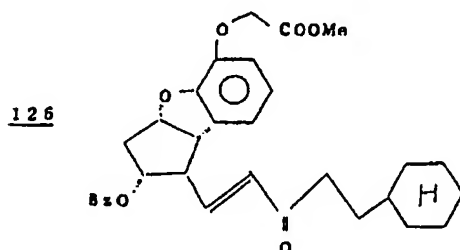
NMR(400MHz, CDCl_3):

0.85-1.90(11H, m), 2.00-2.80(4H, m),
3.02-3.30(1H, m), 3.75(3H, s), 3.80-
3.95(1H, m), 4.66(2H, s), 5.23-5.60
(2H, m), 6.23(1H, m, J=0.90, 15.8Hz),
6.65-6.95(4H, m), 7.28-7.65(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 518 (M^+)

参考例 126

17-シクロヘキシル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI, メチルエステル, 11-ベンゾアート (126)



アルゴン気流下、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル (1.8159g, 4.56 mmol) を無水THF (10 ml) に溶かし、無水ピリジン (0.37

エチル (50, 40, 30 ml) で抽出した。有機層を合わせて水 (100 ml), 飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (40 g) で乾燥した後、ろ過した。残液をカラムクロマトグラフ (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサノール = 1/4) によつて精製すると17-シクロヘキシル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI, メチルエステル, 11-ベンゾアート (2.0537g, 3.86 mmol) が85%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサノール (1:1) から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 79-79.5°C

IR (KBr 法):

3060, 2910, 2850, 1755, 1715, 1683 1620.

1593, 1481, 1443, 1368, 1319, 1271, 1210,

ml, 4.56 mmol), 無水DMSO (5 ml), トリフルオロ酢酸 (0.18 ml, 2.28 mmol) を加え、さらにDCC (1.41g, 6.84 mmol) を加えて室温で1時間30分攪拌した。反応混合物に炭酸カルシウム (1.48g, 14.82 mmol) を加え、20分間攪拌して放置しておく。

次に水酸化ナトリウム (60% ミネラルオイル分散液: 273.6 mg, 6.84 mmol) を20 ml の無水THF に懸濁し、4-シクロヘキシル-2-オキソ-ブチルホスホン酸ジメチル (1.57g, 6.84 mmol) を5 ml の無水THF に溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間攪拌した。この反応混合物に、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を冷却下注射器で取り加えた。残液を無水THF (10 ml \times 2, 5 ml) で洗い、更にその上澄み液も加えて、反応混合物を氷冷下で10分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (70 ml) を加えて酢酸

1184, 1113, 1065, 1045, 1022 970,
890, 844, 718 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ):

0.82-0.96 (2H, m), 1.13-1.30 (4H, m),
1.49-1.74 (7H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 2.62-2.69 (1H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.86-3.90 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.32-5.38 (1H, m), 5.43-5.49 (1H, m), 6.25 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.74-6.84 (4H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.56-7.58 (1H, m)

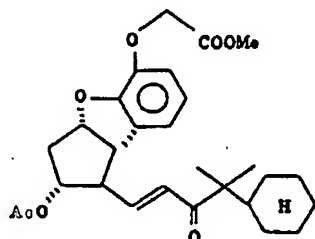
MASS (EI 法, m/e): 532 (M^+)

(以下余白)

参考例 127

16-シクロヘキシル-16-メチル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート (127)

127



アルゴン気流下。2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-9αβH, 8ββH-2,3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル (1.2164g, 3.62 mmol) を無水 THF (15 ml) に溶かし、銅水ピリジン (0.29 ml, 3.62

酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて、水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (30 g) で乾燥した後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1:3) によつて精製すると、無色油状物の 16-シクロヘキシル-16-メチル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート (1.8173g, 3.43 mmol) が95%の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

IR (液膜法):

2920, 2850, 1754, 1732, 1682, 1620, 1591, 1480, 1459, 1363, 1290, 1233, 1184, 1108, 1055, 992, 943, 885, 844, 764, 731, 701 cm⁻¹

mmol)、無水 DMSO (5 ml)、トリフルオロ酢酸 (0.14 ml, 1.81 mmol) を加え、さらに D.C.C. (1.12 g, 5.43 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カルシウム (1.18 g, 11.77 mmol) を加え、20分間攪拌して放置していた。

次に水素化ナトリウム (60%ミネラルオイルディスパージョン; 180 mg, 4.5 mmol) を20 mlの無水 THF に懸濁し、3-シクロヘキシル-3-メチル-2-オキソ-アナルホスホン酸ジメチル (1.2424 g, 4.5 mmol) を5 mlの無水 THF に溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間攪拌した。この反応混合物に、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を水冷下注射器で取り加えた。残渣を無水 THF (10 ml, 8 ml × 2) で洗いその上澄み液も加えて反応混合物を水冷下で15分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 ml) を加えて、

NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 0.81~1.95

(11H, m), 1.06 (6H, s), 1.82 (3H, s),

2.05~2.35 (1H, m), 2.51~3.09 (2H, m),

3.56~3.81 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.73

(2H, s), 4.99 (1H, q, J=5.38 Hz), 5.17~

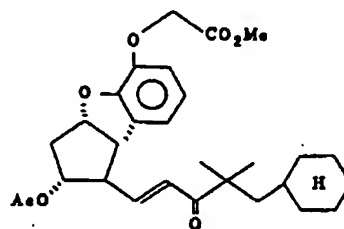
5.44 (1H, m), 6.47~6.98 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 484 (M⁺)

参考例 128

17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート (128)

128



アルゴン気流下、2 α -アセトキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(1.20g, 3.57 mmol)を無水THF(10 ml)に溶かし、無水DMSO(5.0 ml, 70.8 mmol), 無水ピリジン(0.3 ml, 3.71 mmol), 無水トリフルオロ酢酸(0.14 ml, 1.79 mmol)およびDCC(1.10g, 5.36 mmol)を0℃で加えて、室温で1時間攪拌した。

次に水酸化ナトリウム(60%ミネラルオイルディスパーション、0.24g, 6.00 mmol)を無水THF(5 ml)に懸濁させ、4-シクロヘキシル-3, 3-ジメチル-2-オキソブチルホスホン酸ジメチル(1.76g, 6.07 mmol)を無水THF(9 ml)に溶かした溶液をアルゴン気流下0℃で加え、室温で45分間攪拌した。これに、上で作製したアルブヒドエステルの反応混合物を

注射器でとつて加えた。更に残渣を無水THF(5 ml)で3回洗浄して加え、室温で1時間20分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(10 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml \times 4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(50 ml)および飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。その残渣から、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン=1:2)を用いて副生成物を除去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=1:4)で分離精製し、純粋な17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタートが93.3%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法):

2920, 2845, 1733, 1683, 1618, 1590, 1483, 1455, 1367, 1278, 1238, 1193, 1158, 1111, 1083, 1058, 1028, 995, 979, 940, 910, 845, 775, 758, 728, 685, 609 cm⁻¹

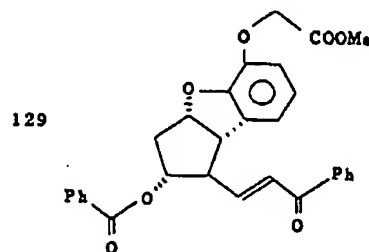
NMR (100 MHz, CDCl₃, δ):

0.60~1.74 (19H, m), 1.81 (3H, s), 2.12~2.34 (1H, m), 2.49~3.10 (2H, m), 3.55~3.72 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.73 (2H, s), 4.86~5.13 (1H, m), 5.13~5.45 (1H, m), 6.48~7.00 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 498 (M⁺)

例129

15-オキソ-15-フェニル-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート(129)

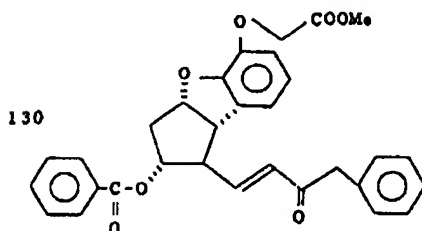


2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチル(1.58g, 3.97 mmol)を無水THF(20 ml)に溶かし、アルゴン下でこの溶液に無水DMSO(2.8 ml, 39.7 mmol), 無水ピリジン(0.10 ml, 1.23 mmol), トリフルオロ酢酸(0.09 ml, 1.11 mmol), D.C.C.(1.23g, 5.96 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。

次にアルゴン雰囲気下で水酸化ナトリウム(60

多ミネラルオイル分散液、230g、5.76 mmol)を無水THF(10 ml)に懸濁させて、この中に2-オキソ-2-フェニルエチルホスホン酸ジメチル(1.36 g, 5.96 mmol)を5 mlの無水THFに溶かした溶液を加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃に加え、室温にもどしてから10分間撹拌した。得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣に酢酸エチル(50 ml)を加えて伊通し、結晶を酢酸エチル(20 ml×2)で洗った。伊通を合わせて、水(50 ml)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：酢酸エチル/シクロヘキサン=1:8~1:4)で精製すると、油状の15-オキソ-15-フェニル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン

メチルエステル, 11-ペンゾアート (130)



アルゴン気流下2α-ベンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2,3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(1.8 g, 4.52 mmol)を無水THF(10 ml)に溶かし、氷冷下撹拌している中に無水ピリジン(0.11 ml, 1.36 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.1 ml, 1.30 mmol)、無水DMSO(4 ml, 56.3 mmol)、DCC(1.8 g, 8.72 mmol)を加え室温で3時間撹拌した。

PGI₂ メチルエステル, 11-ペンゾアート

(1.70 g)が85.9%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (膜法):

3030, 2960, 2870, 1760, 1720, 1680, 1620, 1600, 1580, 1490, 1470, 1450, 1380, 1320, 1280, 1220, 1200, 1120, 1070, 1060, 1030, 1010, 980, 940, 850, 760, 720, 700, 670 cm⁻¹

NMR (90 MHz, CDCl₃, δ):

2.3-2.9(2H, m), 3.2-3.5(1H, m), 3.75(3H, s), 3.94(1H, dd, J=4.2, 8.4 Hz), 4.67(2H, s), 5.2-5.7(2H, m), 6.5-8.1(15H, m)

MASS (EI法, m/e): 498 (M⁺)

参考例130

15-オキソ-16-フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

次に水酸化ナトリウム(60多ミネラルオイル分散液; 312g, 7.8 mmol)を無水THF(5 ml)に懸濁し、氷冷下撹拌している中へ2-オキソ-3-フェニル-プロピルホスホン酸ジメチル(1.8 g, 7.44 mmol)を無水THF(5 ml)に溶かして加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物を氷で冷却し、上記で合成したアルデヒドエステルの反応液を加え、そのまま10分間撹拌した。その反応混合物を酢酸で中和し、沈殿を伊通し、酢酸エチルでよく洗浄し、伊通を合わせて水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗い、乾燥後濃縮すると4.2gの油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：酢酸エチル/シクロヘキサン=1/9)で分離精製すると15-オキソ-16-フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-

ベンゾアート (1.7 g, 3.32 mmol) が 71% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法):

3020, 2920, 2850, 1750, 1710, 1620, 1600, 1485, 1450, 1440, 1310, 1265, 1210, 1185, 1110, 1070, 1025, 965, 940, 850, 755, 710 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ):

2.20-3.30 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.70 (1H, s), 3.80 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.30 (2H, m), 6.30 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.72 (3H, s), 6.85 (1H, dd, $J=7.9, 15.0\text{Hz}$), 7.10-7.70 (10H, m)

MASS (EI法, m/e): 512 (M^+)

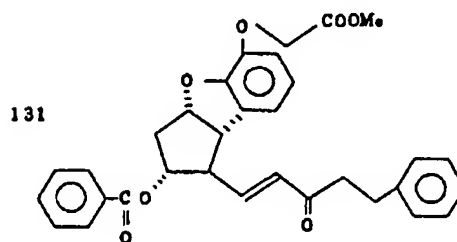
参考例 131

15-オキソ-17-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-

室温で3時間撹拌した。

次に水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル ディスパーション; 312 mg, 7.8 mmol) を無水 THF (5 ml) に懸濁し、水冷しながらアルゴン気流下撹拌している中へ、2-オキソ-4-フエニル-ブチルホスホン酸ジメチル (1.8 g, 7.0 mmol) を無水 THF (5 ml) に溶かして加え、30分間室温で撹拌した。この反応混合物に、上記で合成したアルデヒドエステル反応液を加え、水冷下10分間撹拌した後酢酸を加えて pH 7 とし、析出した沈殿を濾過し、酢酸エチルでよく洗浄し、母液をあわせて、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサノール = 1/9) で分離精製すると、15-オキソ-17-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン PGI₂ メチルエステル, 11-

4, 8-インタ-m-フエニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ベンゾアート (131)



アルゴン気流下、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b] ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル (1.9 g, 4.8 mmol) を無水 THF に溶かし、水冷下無水ピリジン (0.11 ml, 1.36 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.10 ml, 1.30 mmol)、無水 DMSO (3.95 ml, 55.6 mmol) 及び D.C.C. (1.7 g, 8.24 mmol) を加え、

ベンゾアート (2.2 g, 4.2 mmol) が 88% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法):

3025, 2930, 2850, 1760, 1715, 1675, 1620, 1600, 1485, 1450, 1370, 1315, 1270, 1215, 1190, 1115, 1070, 1025, 975, 940, 850, 755, 715, 700 cm^{-1}

NMR (90 MHz, CDCl_3 , δ):

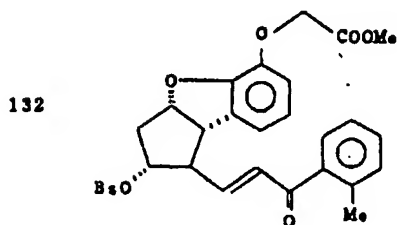
2.50 (2H, m), 2.92 (4H, s), 3.15 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, m), 4.86 (2H, s), 5.35 (2H, m), 6.22 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=7.9, 16.0\text{Hz}$), 7.30 (8H, m), 7.55 (2H, m)

MASS (EI法, m/e): 526 (M^+)

参考例 132

15-オ-メチルフエニル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘ-

ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メタルエステル,11-ベンゾアート (132)



アルゴン気流下、2α-ベンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメタル-3αβH,8ββH-2,3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メタルエステル(1.8520g,4.65mmol)を無水THF(10ml)に溶かし、無水ピリジン(0.38ml,4.65mmol)、無水DMSO(5ml)、トリフルオロ酢酸(0.18ml,2.33mmol)を加え、さらにDCC(1.44g,6.98mmol)を加えて、

濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィ- (シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘキサン=1:3) によつて精製すると、無色油状物の15-メチルフェニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メタルエステル,11-ベンゾアート(2.0058g,3.92mmol)が84%の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

IR (板膜法):

3080,2970,1761,1728,1678,1657,1623,1499,1465,1386,1330,1282,1225,1202,1123,1078,1059,1034,985,940,845,780,742,721 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ):

2.43(3H, s), 2.40-2.49(1H, m), 2.63-2.72(1H, m), 3.25-3.30(1H, m), 3.75

室温で1時間30分間撹拌した。反応混合物に炭酸カルシウム(1.51g,15.1mmol)を加え、20分間撹拌して放置しておいた。

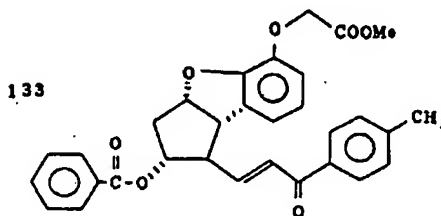
次に水酸化ナトリウム(60多ミネラルオイルアイスパーション;279.2mg,6.98mmol)を20mlの無水THFに懸濁し、2-メチルフェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメタル(1.6892g,6.98mmol)を5mlの無水THFに溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間撹拌した。この反応混合物に、上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を氷冷下注射器で取り加えた。更に残渣を無水THF(10ml×2,5ml)で洗いその上澄み液も加え、反応混合物を室温で20分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加えて酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25g)で乾燥した後、

(3H, s), 3.88-3.93(1H, m), 4.63(1H, d, J=16.1Hz), 4.69(1H, d, J=16.1Hz), 5.33-5.40(1H, m), 5.42-5.48(1H, m), 6.67-6.89(5H, m), 7.24-7.52(7H, m), 7.55-7.60(2H, m)

MASS (EI法, m/e): 512 (M⁺)

参考例133

15-p-メチルフェニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メタルエステル,11-ベンゾアート (133)



アルゴン雰囲気下で、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α ,8 β H,8 β H-2,3,3 α ,8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル(2.0g, 5.03 mmol)を無水THF(10 ml)に溶かし、ピリジン(0.122 ml, 1.51 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.144 ml, 1.87 mmol)を加え、さらに、DMSO(3.51 ml, 49.4 mmol)及びD.C.C.(1.37g, 6.64 mmol)を加え、室温で、3時間撹拌した。

次に、アルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム(60%-ミネラルオイルアيسパーション、362mg, 9.1 mmol)を無水THF(10 ml)に懸濁し、氷冷下で撹拌しながら、無水THF(5 ml)に溶かした2-p-メチルフエニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチル(2.2g, 9.1 mmol)を滴下し、そのまま30分間撹拌した。この反応溶液に、氷冷下で撹拌しながら、上記で合成した

アルデヒドエステルを加え、30分間撹拌した。この反応混合物を酢酸で中和し、伊過後、伊液を濃縮した。濃縮残渣に水(30 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml \times 2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml \times 1回)及び飽和食塩水(20 ml \times 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g, 酢酸エチル/シクロヘキサノ=1/5)で、分離精製すると、油状の15-p-メチルフエニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル,11-ベンゾアートが得られた(収量2.16g, 4.21 mmol, 収率83.8%)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法):

3030, 2950, 1755, 1720, 1670, 1620, 1605, 1570, 1375, 1320, 1270, 1210,

1190, 1110, 1070, 1050, 1030, 980, 940, 890, 850, 815, 760, 715, 670 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ):

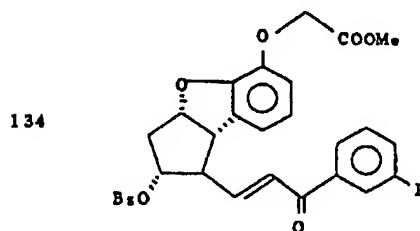
2.43(3H, s), 2.3-2.5(1H, m), 2.6-2.8(1H, m), 3.2-3.4(1H, m), 3.75(3H, s), 3.95(1H, dd, J=4.2, 8.5 Hz), 4.65(1H, d, J=16.4 Hz), 4.69(1H, d, J=16.4 Hz), 5.42(1H, q, J=4.6 Hz), 5.4-5.6(1H, m), 6.7-6.9(3H, m), 7.00(1H, dd, J=7.5, 15.6 Hz), 7.08(1H, d, J=15.6 Hz), 7.2-7.4(4H, m), 7.49(1H, t, J=7.6 Hz), 7.5-7.7(2H, m), 7.86(2H, d, J=8.3 Hz)

MASS(EI法, m/e): 512 (M⁺)

参考例134

15-m-フルオロフエニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル,11-ベンゾア-
ート

ト(134)



アルゴン気流下、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α ,8 β H,8 β H-2,3,3 α ,8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル(1.9421g, 4.88 mmol)を無水THF(15 ml)に溶かし、無水ピリジン(0.39 ml, 4.88 mmol)、無水DMSO(5 ml)、トリフルオロ酢酸(0.19 ml, 2.44 mmol)を加え、さらにDCC(1.51g, 7.32 mmol)を加えて、室温で1時間30分撹拌した。反応混合物に炭酸カルシウム(1.59g, 15.86 mmol)を加え

20分間撹拌して放置しておいた。

次に水素化ナトリウム(60多ミネラルオイル
ディスパージョン: 29.28g, 7.32 mmol) を30mlの無水THFに懸濁し、2-*m*-フルオロ
フェニル-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチ
ル(1.57g, 7.32 mmol)を5mlの無水THF
に溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間
撹拌した。この反応混合物に、上記で作製したア
ルデヒドエステルの反応混合物の上澄み液を氷冷
下、注射器で取り加えた。残渣を無水THF(10
ml, 5ml×2)で洗い、更にその上澄み液も加え
て、反応混合物を室温で25分間撹拌した後、飽
和塩化アンモニウム水溶液(50ml)を加えて酢
酸エチル(50ml×3)で抽出した。有機層を合
わせて水(150ml)、飽和食塩水(150ml)
で洗い、無水硫酸ナトリウム(40g)で乾燥し
た後、濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラ
フィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサ

ン=1:3)によつて精製すると、無色油状物の
15-*m*-フルオロフェニル-15-オキソ-2,
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサ-4,8-インター-*m*-フェ
ニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾア
ート(2.0346g, 4.07 mmol)が83%の収
率で得られた。この構造は以下のデータにより確
認した。

IR(液膜法):

3060, 2950, 1752, 1709, 1662, 1619,
1582, 1480, 1440, 1365, 1270, 1214,
1190, 1108, 1061, 1050, 1021, 978,
943, 894, 850, 799, 610 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ):

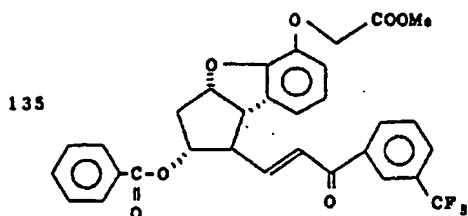
2.43-2.52(1H, m), 2.68-2.77(1H, m),
3.30-3.34(1H, m), 3.76(3H, s), 3.92-
3.97(1H, m), 4.65(1H, d, J=16.1 Hz),
4.70(1H, d, J=16.1 Hz), 5.41-5.46(1H,

m), 5.46-5.52(1H, m), 6.75-6.82(2H, m),
6.84-6.89(1H, m), 6.98-7.10(2H, m),
7.26-7.35(4H, m), 7.43-7.54(2H, m),
7.60-7.66(2H, m), 7.72-7.75(1H, m)

MASS(EI法, m/e): 516(M⁺)

参考例135

15-*m*-トリフルオロメチルフェニル-15-
オキソ-2,5,6,7,16,17,18,
19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-イ
ンター-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル,
11-ベンゾアート(135)

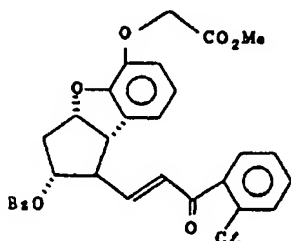


アルゴン気流下、2α-ベンゾイルオキシ-
1β-ヒドロキシメチル-3αβH, 8ββH-
2,3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-
シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチ
ルエステル(1.9995g, 5.02 mmol)を無
水THF(15ml)に溶かし、無水DMSO(5ml)、
無水ピリジン(0.47ml, 5.73 mmol)、無水
トリフルオロ酢酸(0.29ml, 3.88 mmol)、
およびD.C.C(1.48g, 7.18 mmol)を加え
て室温で30分間撹拌した。反応混合物を氷冷下
炭酸カルシウム(2.51g)を加えて30分間撹
拌した。

次に水素化ナトリウム(60多ミネラルオイル
ディスパージョン: 0.24g, 5.95 mmol)を
無水THF(10ml)に懸濁し、2-オキソ-2-
m-トリフルオロメチルフェニルエチルホスホン
酸ジメチル(2.23g, 7.54 mmol)を無水
THF(5ml)に溶かして氷冷下で加え、アルゴン

気流下30分間撹拌した。ここに上記で合成したアルゲヒドエステルの反応混合物の上澄み液を注射器でとり加えた。さらに残渣を無水THF (3ml×3)で洗浄しその上澄み液を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30ml)を加え、酢酸エチル (50ml×3)で抽出した。有機層をあわせて水 (100ml)、飽和食塩水 (100ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサノール 1/2) によつて精製すると無色油状物の15-*m*-トリフルオロメチルフェニル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (1.3387g, 2.36mmol) が47.1%の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

138



アルゴン気流下、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (2.18g, 5.48mmol) を無水THF (10ml)に溶かし、無水DMSO (40ml, 56.7mmol), 無水ピリジン (0.12ml, 1.48mmol), 無水トリフルオロ酢酸 (0.22ml, 2.86mmol), およびDCC (1.59g, 7.71mmol)を加えてアルゴン下室温で2時間撹拌した。反応混合物に氷冷下炭酸カルシウム (1.65g, 16.5mmol)を加えた。

IR (液膜法):

3055, 2950, 2860, 1752, 1710, 1665,
1615, 1480, 1460, 1437, 1375, 1328,
1260, 1215, 1170, 1120, 1065, 1020,
995, 972, 935, 845, 805, 770, 736,
715, 650 cm^{-1}

NMR (100MHz, CDCl_3 , δ):

2.15-2.95 (2H, m), 3.18-3.45 (1H, m),
3.76 (3H, s), 3.82-4.00 (1H, m), 4.68
(2H, s), 5.25-5.66 (2H, m), 6.65-6.98
(3H, m), 6.98-7.13 (2H, m), 7.15-8.30
(9H, m)

MASS (EI法, m/e): 566 (M^+)

参考例136

15-*o*-クロロフェニル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (136)

次に水酸化ナトリウム (60%ミネラルオイルゲイスパーゾン; 0.33g, 8.25mmol) を無水THF (5ml)に懸濁し、2-*o*-クロロフェニル-2-オキソエチルホスホン酸ジメチルエステル (1.59g, 6.06mmol) を無水THF (14ml)に溶かし、アルゴン下で氷冷しながら加え、上記で作製したアルゲヒドエステルの反応混合物の上澄み液を注射器でとり、加えた。更に残渣を無水THF (5ml)で3回洗浄し、その上澄み液を加え、氷冷下で10分間撹拌した。反応混合物に酢酸3滴を加え、沈澱をろ過した。ろ液に水 (10ml)を加え、酢酸エチル (50ml×4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50ml)および飽和食塩水 (50ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。その残渣からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサノール 1:4)を用いて副生成物を除去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル)

ル；酢酸エタール／シクロヘキサン＝1：3）で分離精製すると、純粋な15-*o*-クロロフェニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-*m*-フェニレンPGI₂メタルエステル,11-ベンゾアート(1.39g,5.61mmol)が47.6%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法) :

3060, 2950, 1753, 1716, 1658, 1618, 1591, 1581, 1483, 1461, 1433, 1373, 1315, 1272, 1218, 1190, 1112, 1065, 1023, 976, 847, 762, 730, 672, 645cm⁻¹

NMR (100MHz, CDCl₃, δ) :

2.05-3.10 (2H, m), 3.10-3.45 (1H, m), 3.60-4.07 (4H, m), 4.52-4.80 (2H, m), 5.19-5.62 (2H, m), 6.47-7.00 (5H, m), 7.15-7.80 (9H, m)

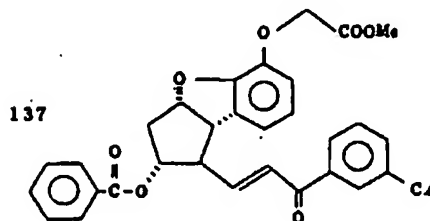
(0.11ml, 1.36mmol)とトリフルオロ酢酸(0.13ml, 1.68mmol)を加え、さらに、DMSO (3.15ml, 4.43mmol)及びDCC(1.09g, 5.28mmol)を加え、室温で25時間撹拌した。

次に、アルゴン雰囲気下で水酸化ナトリウム(60%-ミネラルオイルアイスパーション; 289mg, 7.23mmol)を無水THF(9ml)に懸濁し、無水THF(5ml)に溶かした2-クロロフェニル-2-オキソ-エタールホスホン酸ジメチル(1.9g, 7.23mmol)を氷冷下で滴下し、そのまゝ30分間撹拌した。この反応溶液に氷冷下で、上記で合成したアルデヒドエステルを加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、伊過後、伊液を濃縮した。濃縮残渣に水(20ml)を加え、酢酸エタール(50ml×2回)で抽出し、酢酸エタール層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水炭

MASS (EI法, m/e) : 532 (M⁺)

参考例137

15-*m*-クロロフェニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-*m*-フェニレンPGI₂メタルエステル,11-ベンゾアート(137)



アルゴン雰囲気下で、2α-ベンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメタル-3αβH,8ββH-2,3,3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキシ酢酸メタルエステル(1.8g,4.52mmol)を無水THF(9ml)に溶かし、撹拌しながら、ピリジン

酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g;酢酸エタール／シクロヘキサン＝1/5)で分離精製後、さらに、メルク社ローバーカラム(シリカゲル:酢酸エタール／シクロヘキサン＝1/3)で分離精製すると、15-*m*-クロロフェニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-*m*-フェニレンPGI₂メタルエステル,11-ベンゾアートが得られた(収量1.90g,3.56mmol,収率78.9%)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法) :

3070, 2960, 1760, 1710, 1615, 1570, 1490, 1470, 1450, 1430, 1370, 1350, 1320, 1270, 1220, 1190, 1120, 1070, 1030, 1000, 980, 910, 850, 790, 735, 710, 670cm⁻¹

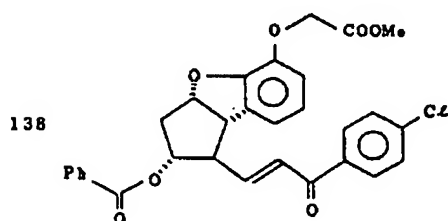
NMR (90 MHz , CDCl₃ , δ) :

2.3 - 3.0 (2H, m), 3.0 - 3.5 (1H, m), 3.76
(3H, s), 3.93 (1H, dd, J=4.6, 8.6 Hz),
4.68 (2H, s), 5.1 - 5.8 (2H, m), 6.6 - 8.1
(14H, m)

MASS (EI 法, m/e) : 532 (M^+)

参考例 138

15-(p-クロロフェニル)-15-オキソ-
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-
フェエレン PGI₂ ジナルエステル, 11-ペン
アート (138)



加え、室温にもどして1時間攪拌した。得られた
 反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣
 に酢酸エテル (60 ml) を加えて戸過し、結晶を
 酢酸エテル (20 ml × 2) で洗った。戸液を合わ
 せて水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリ
 カゲルのシヨートカラム (酢酸エテル/シクロヘ
 キサン=1:8) に通し、次に、メルク社ローパ
 ーカラム (シリカゲル; 酢酸エテル/シクロヘ
 キサン=1:4) で精製すると油状の15-(p-ク
 ロロフェニル)-15-オキソ-2, 5, 6, 7,
 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-
 オキサ-4, 8-インダ-m-フェニレン PGI₂
 メチルエステル, 11-ベンゾアート (1.70 g,
 3.19 mmol) が70.6%の収率で得られた。こ
 の構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法):

3020, 2950, 1760, 1720, 1670, 1620.

2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメ
チル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β
-テトラヒドロ-1 H-5-シクロペンタ [b] ベ
ンゾフラエルオキシ酢酸メチル (1.80 g, 4.52
mmol) を無水 THF (20 ml) に溶かし、アルゴン
下でこの溶液に無水 DMSO (3.2 ml, 45 mmol)、
無水ピリジン (0.11 ml, 1.40 mmol)、トリ
フルオロ酢酸 (0.098 ml, 1.27 mmol)、
D.C.C. (1.40 g, 6.78 mmol) を加え、窒
素中で3時間搅拌した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム (60 等ミナラルオイル・ディスパーション; 2.62 g, 6.55 mmol) を無水 THF (10 ml) に懸濁させて、この中に、2-(p-クロロフェニル)-2-オキソ-エチルホスホン酸ジメチル (1.78 g, 6.78 mmol) を 5 ml の無水 THF に溶かした溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物に、上記で合成したアルデヒドの溶液を 0℃で

1590, 1490, 1460, 1400, 1270, 1220,
1190, 1120, 1090, 1070, 1030, 1010,
980, 760, 710 cm^{-1}

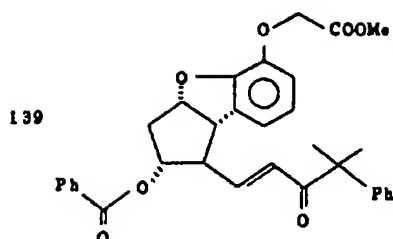
NMR (90 MHz , CDCl₃ , δ) :

2.3-2.9 (2H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 3.76
(3H, s), 3.93 (1H, dd, J=4.4, 8.6 Hz),
4.67 (2H, s), 5.3-5.6 (2H, m), 6.65-8.0
(14H, m)

MASS (EI法, m/e) : 532 (M⁺)

参考例 139

16-メチル-15-オキソ-16-フェニル-
2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル
-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メタルエステル,11-ベンゾアート(139)



2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメ
タル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -
-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ペ
ンゾフラニルオキシ酢酸メチル(1.80g, 4.52
mmol)を無水THF(25ml)に溶かし、アルゴ
ン下でこの溶液に無水DMSO(3.2ml, 45mmol),
無水ピリジン(0.11ml, 1.40mmol), トリ
フルオロ酢酸(0.098ml, 1.27mmol),
D.C.C.(1.40g, 6.78mmol)を加え、室
温で4時間撹拌した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(60

メチルエステル, 11-ベンゾアート(2.39g,
4.43mmol)が98.0%の収率で得られた。この
構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法):

3030, 2980, 1760, 1720, 1630, 1600,
1490, 1460, 1380, 1370, 1320, 1270,
1220, 1190, 1110, 1070, 1050, 1030,
1000, 980, 950, 870, 850, 760, 720,
670 cm^{-1}

NMR(90MHz, CDCl_3 , δ):

1.49(6H, s), 2.1-3.2(3H, m), 3.5-3.8
(1H, m), 3.72(3H, s), 4.61(2H, s), 5.0-
5.5(2H, m), 6.05(1H, dd, $J=0.9, 1.5\text{Hz}$),
6.4-7.6(14H, m)

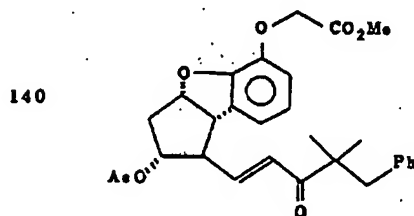
MASS(EI法, m/e): 540 (M^+)

参考例140

16, 16-ジメチル-15-オキソ-17-フ
エニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘ

キサリルオイルアイスパージョン; 262mg,
8.55mmol)を無水THF(10ml)に懸濁させ
てこの中に3-メチル-2-オキソ-3-フェニ
ルブチルホスホン酸ジメチル(1.83g, 6.78
mmol)を10mlの無水THFに溶かした溶液を加
え、室温で30分間撹拌した。得られた反応溶液
に、上記で合成したアルデヒドの溶液を0℃で加
え、0℃で20分間、室温で10分間撹拌した。
得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮し
た。残渣に酢酸エチル(60ml)を加えてろ過し、
結晶を酢酸エチル(20ml \times 2)で洗った。母液
を合わせて水(40ml), 飽和食塩水で洗い、無
水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後カラムク
ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シ
クロヘキサン=1:8)で精製すると油状の16
-メチル-15-オキソ-16-フェニル-2,
5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4
-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂

ブタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセター
ト(140)



アルゴン気流下、2 α -アセトキシ-1 β -ヒ
ドロキシメタル-3 α β H, 8 β β H-2, 3,
3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペ
ンタ[b]ペンゾフラニルオキシ酢酸メチルエス
テル(1.03g, 3.06mmol)を無水THF(10
ml)に溶かし、無水DMSO(4.3ml, 60.9mmol),
無水ピリジン(0.26ml, 3.21mmol), 無水
トリフルオロ酢酸(0.12ml, 1.56mmol),
およびDCC(0.94g, 4.56mmol)を0℃で

加えて、室温で40分間攪拌した。

次に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル
アイスパーション、0.21g, 5.25 mmol)を
無水THF(5ml)に懸濁させ、3,3-ジメチル
-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホン酸ジ
メチル(1.48g, 5.20 mmol)を無水THF
(9ml)に溶かした溶液をアルゴン気流下0℃で
加え、室温で1時間攪拌した。上記で作製したア
ルデヒドエステルの反応混合物を注射器でとり加
えた。更に残渣を無水THF(5ml)で3回洗浄し
てその上澄みも加え、室温で1時間攪拌した。反
応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml)
を加え、酢酸エチル(50ml×4)で抽出し、つ
いで、酢酸エチル層を水(50ml)および飽和食
塩水(50ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾
燥後、濃縮した。その残渣からカラムクロマトグ
ラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキ
サン=1:2)を用いて副生成物を除去した。こ

5.00(1H, dd, $J=12.09\text{ Hz}$, 5.94 Hz), 5.15-

5.43(1H, m), 6.43-7.40(10H, m)

MASS (EI法, m/e): 492 (M^+)

(以下余白)

の油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ
ル、酢酸エチル/シクロヘキサン=1:4)で分
離精製すると、純粋な16,16-ジメチル-
15-オキソ-17-フェニル-2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステ
ル,11-アセテート(1.2899g, 2.62
mmol)が85.6%の収率で得られた。この構造
は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法):

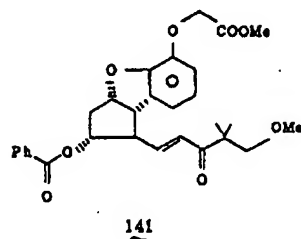
3025, 2960, 1752, 1734, 1683, 1618,
1482, 1458, 1435, 1365, 1320, 1290,
1235, 1188, 1110, 1052, 998, 943,
843, 740, 700 cm^{-1}

NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ):

1.15(6H, s), 1.80(3H, s), 2.08-2.33
(1H, m), 2.38-3.10(4H, m), 3.53-3.70
(1H, m), 3.78(3H, s), 4.72(2H, s),

参考例 141

16,16-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,
7,20-ペンタノル-4,18-ジオキサ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル,
11-ベンゾアート (141)



2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチ
ル-3 α β H, 8 β β H-2,3,3 α ,8 β -ナト
ラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラ
ニルオキシ酢酸メチル(1.80g, 4.52 mmol)を
無水THF(25ml)に溶かし、アルゴン下でこの
溶液に無水DMSO(3.2ml, 45 mmol)、無水ピ
リジン(0.11ml, 1.40 mmol)、トリフルオロ酢

酸 (0.098 mol, 1.27 mmol), D.C.C. (1.40 g, 6.78 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム (80 % ミネラルオイル・ディスパーション, 262 mg, 6.55 mmol) を無水 THF (10 ml) に懸濁させて、この中に 3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサヘキシルホスホン酸ジメチル (1.62 g, 6.78 mmol) を 10 ml の無水 THF に溶かした溶液を加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に、上記で合成したアルデヒドの溶液を 0℃ で加え、室温にもどしてから30分間撹拌した。得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣に酢酸エチル (30 ml) を加え、結晶を濾過し、酢酸エチル (20 ml × 2) で洗い、濾液を合わせて、水 (30 ml × 2)、飽和食塩水 (30 ml) で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルのシヨートカラム (酢酸エチル/シクロヘキサノール = 1 : 10) に通し、次にメルク社のローバ

ーカラム (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサノール = 1 : 3.5) で精製すると、油状の 16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ベンゾアート (2.11 g, 4.15 mmol) が 9.18 % の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3030, 2970, 2880, 1760, 1720,

1690, 1620, 1480, 1460, 1400, 1370,

1320, 1270, 1220, 1190, 1110, 1070,

1030, 980, 850, 750, 710, 670 cm⁻¹

NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 1.15 (6H, s); 2.2-

2.9 (2H, m); 3.1-3.4 (1H, m); 3.29

(3H, s); 3.39 (2H, s); 3.74 (3H, s);

3.87 (1H, dd, J=4.6, 8.6 Hz); 4.65 (2H,

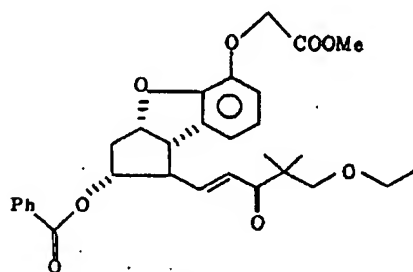
s); 5.2-5.6 (2H, m); 6.5-7.05 (5H, m);

7.2-7.7 (5H, m)

MASS (EI 法, m/e): 508 (M⁺)

参考例 142

16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ベンゾアート (142)



2α-ベンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメチル-3α,8β-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾ

フラニルオキシ酢酸メチル (1.80 g, 4.52 mmol) を無水 THF (25 ml) に溶かし、アルゴン下でこの溶液に無水 DMSO (3.2 ml, 45 mmol) と細水ビリジン (0.11 ml, 1.40 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.098 mol, 1.27 mmol), D.C.C. (1.40 g, 6.78 mmol) を加え、室温で6時間撹拌した。次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム (80 % ミネラルオイル・ディスパーション, 262 mg, 6.55 mmol) を無水 THF (10 ml) に懸濁させて、この中に 3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサヘプタールホスホン酸ジメチル (1.71 g, 6.78 mmol) を 10 ml の無水 THF に溶かした溶液を加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に、上記で合成したアルデヒドの溶液を 0℃ で加え、室温にもどしてから30分間撹拌した。得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣に酢酸エチル (70 ml) を加え、生じた沈殿を濾過し、濾液を水 (30 ml)、飽和食塩水

で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルのシロートカラム（酢酸エチル／シクロヘキサノン＝1：8）に通し、次にメルク社のローパーカラム（シリカゲル；酢酸エチル／シクロヘキサノン＝1：4）で精製すると油状の16,16-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノール-4,18-ジオキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル,11-ベンゾアート(1.90g,3.64 mmol)が80.5%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

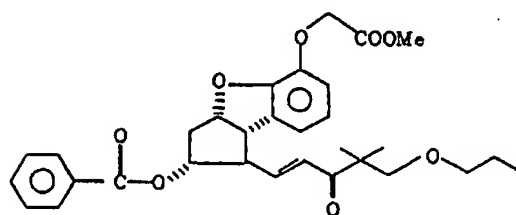
IR(薄膜法): 2970,2860,1750,1710,1620,1480,1460,1380,1310,1270,1210,1190,1110,1070,1020,970,930,840,750,710 cm^{-1}
NMR(90MHz, CDCl₃, δ): 1.12(3H, t, J=6.9 Hz); 1.15(6H, s); 2.2-2.9(2H, m); 3.1-3.4(1H, m); 3.425(2H, s);

3.428(2H, q, J=6.9 Hz); 3.74(3H, s); 3.87(1H, dd, J=4.6, 8.6 Hz); 4.65(2H, s); 5.2-5.6(2H, m); 6.5-7.05(5H, m); 7.2-7.6(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 522(M⁺)

参考例 143

16,16-ジメチル-15-オキソ-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4,18-ジオキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル,11-ベンゾアート(143)



143

アルゴン雰囲気下で、2 α -ベンゾイルオキソ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α / β H,8 β / β H-2,3,3 α ,8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフランオキソ酢酸メチルエステル(1.8g,4.52 mmol)を無水THF(10 ml)に溶かし、攪拌しながら、ピリジン(0.11 ml,1.36 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.103 ml,1.33 mmol)を加え、さらにDMSO(3.19 ml,44.9 mmol)及びD.C.C.(1.39 g,6.74 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。次に、アルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム(60%ミネラルオイルディスプレイジョン、32.6g,8.14 mmol)を無水THF(10 ml)に懸濁し、無水THF(5 ml)に溶かした3,3-ジメチル-2-オキソ-5-オキサ-オクタール酸ジメチル(2.16 g,8.14 mmol)を氷冷下で滴下し30分間攪拌した。

この反応溶液に、上記で合成したアルデヒドエステルを氷冷下に加え、そのまま0℃で30分間攪拌した。反応混合液に酢酸を加えて中和し、伊過後伊液を濃縮した。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g,酢酸エチル／シクロヘキサノン＝1/5)で分離精製すると無色透明な油状の16,16-ジメチル-15-オキソ-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4,18-ジオキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル,11-ベンゾアートが得られた(収量2.11g,3.94 mmol;収率87.1%)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2960, 2860, 1750, 1710, 1620,

1480, 1450, 1370, 1310, 1270, 1210,

1190, 1110, 1080, 1020, 970, 845, 750,

710 cm^{-1} NMR(400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.86 (3H, t, $J=$

7.0 Hz); 1.15 (6H, s); 1.4-1.6 (2H,

m); 2.3-2.5 (1H, m); 2.6-2.8 (1H, m);

3.1-3.3 (1H, m); 3.32 (2H, t, $J=$

7.0 Hz); 3.42 (2H, s); 3.74 (3H, s);

3.87 (1H, dd, $J=4.4, 8.8$ Hz);4.83 (1H, d, $J=16.4$ Hz); 4.67 (1H,d, $J=16.4$ Hz); 5.3-5.5 (2H, m); 6.6-

6.9 (5H, m); 7.2-7.5 (5H, m)

MASS(EI法, m/e): 536 (M^+)

溶かし、攪拌しながら、ピリジン (0.104 mol , 1.29 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.097 mol , 1.26 mmol) を加え、さらに DMSO (3.01 mol , 4.24 mmol) 及び D.C.C (1.31 g , 6.37 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。次にアルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム (60 g -ミネラルオイルダイスパーション, 273 mg , 6.83 mmol) を無水 THF (8 ml) に懸濁し、氷冷下で、無水 THF (5 ml) に溶かした 2-オキソ-3-フェノキシ-プロピルホスホン酸ジメチル (1.76 g , 6.83 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。この反応溶液に、上記で合成したアルデヒドエステルを氷冷下で加え、そのまま 0 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間攪拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、伊過後溶液を蒸留した。蒸留残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 $\text{ml} \times 2$ 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 $\text{ml} \times 1$ 回) 及び飽和食塩水 (20 $\text{ml} \times 1$ 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで

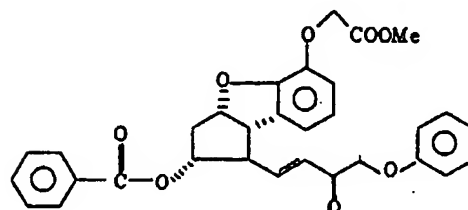
参考例 144

15-オキソ-16-フェノキシ-2, 5, 6,

7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4

-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂

メチルエステル, 11-ベンゾアート (144)



144

アルゴン雰囲気下で、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (1.7 g , 4.27 mmol) を無水 THF (9 ml) に

乾燥後蒸留した。蒸留残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60 g , 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1/4) で分離精製すると、油状の 15-オキソ-16-フェノキシ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ベンゾアートが得られた (収量 1.47 g , 2.78 mmol , 収率 65.1%)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2960, 2930, 2860, 1760, 1720,

1625, 1605, 1495, 1470, 1450, 1440,

1380, 1320, 1275, 1220, 1195, 1115,

1070, 1050, 1030, 980, 910, 850, 760,

730, 720, 690, 670 cm^{-1} NMR(90 MHz, CDCl_3 , δ): 2.2-2.9 (2H, m);

3.0-3.4 (1H, m); 3.74 (3H, s); 3.8-

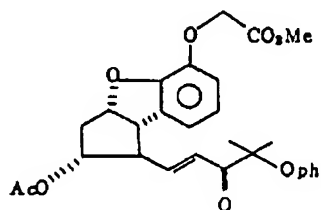
4.0 (1H, m); 4.65 (2H, s); 4.70 (2H,

s); 5.2-5.6 (2H, m); 6.4-7.7 (15H, m)

MASS (EI法, m/e): 528 (M^+)

参考例 145

16-メチル-15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₃メチルエステル, 11-アセタート(145)



145

アルゴン気流下、2 α -アセトキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α H,8 β H-2,3,3 α ,8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ペンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル(120

品を分別して酢酸エチル(50 ml \times 3)で洗い、母液を合わせて水(50 ml)および飽和塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。その残渣からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサノール=1:2)を用いて副生成物を除去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、エーテル/n-ヘキサノール=1:1)で分離精製すると、純粋な16-メチル-15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₃メチルエステル, 11-アセタート(0.8705 g, 1.76 mmol)が49.3%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(板膜法): 2980, 2940, 1752, 1730, 1690,

3.57 mmol)を無水THF(10 ml)に溶かし、無水DMSO(2.5 ml, 35.7 mmol)、無水ピリジン(0.09 ml, 1.07 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.14 ml, 1.07 mmol)およびDCC(1.10 g, 5.36 mmol)を0 $^{\circ}$ Cで加えて室温で1時間撹拌した。次に水酸化ナトリウム(60%ミネラルオイルディスパーション, 0.36 g, 8.93 mmol)を無水THF(5 ml)に懸濁させ、3-メチル-2-オキソ-3-フェノキシプロパノール酸ジメチル(1.83 g, 7.14 mmol)を無水THF(11 ml)に溶かした溶液をアルゴン気流下0 $^{\circ}$ Cで加え、室温で20分間撹拌した。上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物を注射器でとり、加えた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物に酢酸を加えて中和し、濃縮した。残渣に酢酸エチル(50 ml)を加え、得られた結

1620, 1590, 1480, 1453, 1430, 1372,
1318, 1285, 1225, 1193, 1150, 1108,
1057, 1020, 990, 948, 883, 855, 843,
750, 725, 692 cm^{-1}

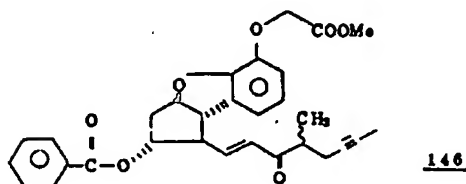
NMR(100 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.38-1.68(6H, m); 1.73(3H, s); 1.90-2.28(1H, m); 2.32-3.04(2H, m); 3.45-3.70(1H, m); 3.77(3H, s); 4.59(2H, s); 4.80-5.30(2H, m); 6.30-6.57(1H, m); 6.60-7.40(9H, m)

MASS (EI法, m/e): 494 (M^+)

(以下余白)

参考例 146

16-メチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアート (146)



アルゴン雰囲気下で、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α / β H, 8 β / β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (2.0 g, 8.03 mmol) を無水THF (10 ml) に溶かし、ピリジン (0.122 ml, 1.51 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.114 ml, 1.48 mmol) を加

ル社、ローパーカラム (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/4) で分離精製すると、油状物 16-メチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアートが得られた (収量 2.49 g, 4.96 mmol, 収率 98.6%)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2900, 2980, 1760, 1710, 1660, 1620, 1600, 1460, 1450, 1370, 1315, 1270, 1215, 1190, 1110, 1065, 1030, 1025, 970, 935, 845, 760, 715, 670 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.20 (3H, d, J=6.8 Hz); 1.7-1.8 (3H, m); 2.2-2.3 (1H, m); 2.4-2.5 (2H, m); 2.6-2.7 (1H, m); 2.8-3.0 (1H, m); 3.1-3.3 (1H, m); 3.75 (3H, s); 3.8-4.0 (1H, m); 4.64 (1H, d, J=16.6 Hz);

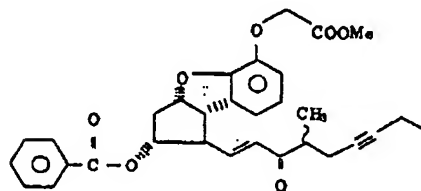
え、さらに DMSO (3.51 ml, 4.94 mmol) 及び D. C. C. (1.37 g, 6.64 mmol) を加え、室温で 25 時間攪拌した。次にアルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (60%-ミネラルオイルジスパージョン: 362 mg, 9.05 mmol) を無水THF (10 ml) に懸濁し、氷冷下で、無水THF (5 ml) に溶かした 3-メチル-2-オキソ-5-ヘプタニルホスホン酸ジメチル (2.09 g, 9.05 mmol) を滴下し、そのまま 30 分間攪拌した。この反応溶液に、上記で合成したアルデヒドエステルを加え 30 分間攪拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、伊過後、伊液を濃縮した。濃縮残渣に水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g; 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1/5) にかけた後、さらにメ

4.66 (1H, d, J=16.6 Hz); 5.3-5.4 (1H, m); 5.4-5.5 (1H, m); 6.34, 6.36 (1H, d, J=15.6 Hz); 6.7-7.0 (4H, m); 7.31 (2H, t, J=7.8 Hz); 7.49 (1H, t, J=7.3 Hz); 7.56 (2H, d, J=7.8 Hz)

MASS (EI 法 m/e): 502 (M⁺)

参考例 147

16-メチル-15-オキソ-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアート (147)



147

アルゴン雰囲気下で、2- α -ベンゾイルオキシ-1- β -ヒドロキシメチル-3- β H, 8- β H-2, 3, 3'- β , 8- β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (1.7 g, 4.27 mmol) を無水THF (9 ml) に溶かし、ピリジン (0.104 ml, 1.29 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.097 ml, 1.26 mmol) を加え、さらに、DMSO (3.01 ml, 4.24 mmol) 及びD. C. C. (1.31 g, 6.35 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。次に、水酸化ナトリウム (80 mg、ミネラルオイルディスプレイジョン: 273 mg, 6.83 mmol) を無水THF (8 ml) に懸濁し、氷冷下で、無水THF (5 ml) に溶かした3-メチル-2-オキソ-5-オクタニルホスホン酸ジメチル (1.68 g, 6.83 mmol) を滴下し、30分間攪拌した。この反応溶液に、氷冷下で、上記で合成したアルデヒドエステルを加え30分間攪拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、伊過後、

伊液を濃縮した。濃縮残渣に、水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エチル層を、水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g : 酢酸エチル/シクロヘキサン、1/5) で分離精製すると、油状物の16-メチル-15-オキソ-20- α -ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアートが得られた (収量 1.88 g, 3.64 mmol, 収率 85.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

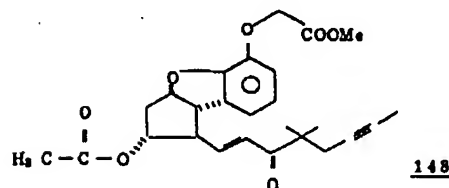
IR (液膜法): 2970, 2930, 2870, 2850, 1755, 1710, 1665, 1610, 1480, 1450, 1430, 1370, 1310, 1270, 1210, 1190, 1110, 1065, 1050, 1025, 975, 940, 845, 750, 710, 690,

670 cm⁻¹
NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.091, 1.094 (3H, t, J = 7.3 Hz); 1.19, 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz); 2.0-2.15 (2H, m); 2.2-2.3 (1H, m); 2.35-2.5 (2H, m); 2.6-2.7 (1H, m); 2.8-3.0 (1H, m); 3.1-3.3 (1H, m); 3.75 (3H, s); 3.8-4.0 (1H, m); 4.64 (1H, d, J = 16.4 Hz); 4.68 (1H, d, J = 16.4 Hz); 5.3-5.4 (1H, m); 5.45-5.55 (1H, m); 6.35-6.36 (1H, dd, J = 1.5, 15.6 Hz); 6.7-7.0 (4H, m); 7.31 (2H, t, J = 7.6 Hz); 7.45-7.6 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 516 (M⁺)

例 148

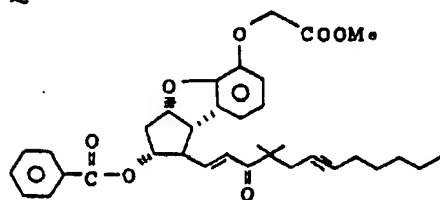
16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-アセアート (148)



アルゴン雰囲気下で、2- α -アセトキシ-1- β -ヒドロキシメチル-3- β H, 8- β H-2, 3, 3'- β , 8- β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラニルオキシ酢酸メチルエステル (1.5 g, 4.46 mmol) を無水THF (10 ml) に溶かし、ピリジン (0.108 ml, 1.34 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.101 ml, 1.31 mmol) を加え、さらにDMSO (3.11 ml, 4.36 mmol) 及びD. C. C. (1.22 g, 5.9 mmol) を加え、室温で25時間攪拌した。次にアルゴン雰囲気下で、水酸化ナトリウム (80 mg、ミネラルオイルディスプレイジョン: 286 mg, 7.14 mmol) を無水THF (8 ml) に懸濁し、氷冷下で、無水THF (5 ml) に溶かした3, 3-ジメチル

ル-2-オキソ-5-ヘプタニルホスホン酸ジメ
 テル (1.84 g, 7.14 mmol) を滴下し、そのま
 ま 30 分間撹拌した。この反応溶液に、上記で合成
 したアルデヒドエステルを加え、30 分間撹拌し
 た。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、伊過
 後、伊液を濃縮した。濃縮残渣に水 (20 ml) を加
 え、酢酸エテル (50 ml × 2 回) で抽出し、酢酸エ
 テル層を水 (20 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml
 × 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃
 縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シ
 リカゲル 55 g : 酢酸エテル/シクロヘキサン、
 1/4) で分離精製すると、油状の 16, 16-ジメ
 テル-15-オキソ-2, 5, 8, 7-テトラノ
 ル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデ
 ヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレン PGI,
 メチルエステル、11-アセテートが得られた (収
 量 1.87 g, 4.12 mmol, 収率 92.4%)。この構造
 は以下のデータにより確認した。

レン PGI; メチルエステル、11-ベンゾアト
 (149)



アルゴン気流下、2 α -ベンゾイルオキシ-1 β -
 -ヒドロキシメチル-3 α / β H, 8 β / β H-2, 3, 3 α ,
 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b]
 ベンゾフランオキシ酢酸メチルエステル (1.9072
 g, 4.79 mmol) を無水 THF (15 ml) に溶かし、
 無水ピリジン (0.39 ml, 4.79 mmol)、無水 DMSO
 (5 ml)、トリフルオロ酢酸 (0.18 ml, 2.40 mmol)
 を加え、さらに DCC (1.48 g, 7.19 mmol) を加
 えて、室温で 30 分間撹拌した。反応混合物に炭
 酸カルシウム (1.56 g, 15.57 mmol) を加え、20

IR (液膜法) : 3020, 2960, 1730, 1680, 1610,
 1480, 1450, 1430, 1370, 1320,
 1290, 1230, 1185, 1030, 995,
 940, 845, 750, 665 cm^{-1}
 NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.23 (6H, s) : 1.77 (3H,
 t, $J=25\text{Hz}$) : 1.81 (3H, s) : 2.15-2.25
 (1H, m) : 2.37 (2H, q, $J=25\text{Hz}$) : 2.6-
 2.7 (1H, m) : 2.9-3.1 (1H, m) : 3.65-3.75
 (1H, m) : 3.79 (3H, s) : 4.72 (1H, d, $J=$
 18.4Hz) : 4.74 (1H, d, $J=18.4\text{Hz}$) : 5.00
 (1H, q, $J=6.1\text{Hz}$) : 5.24-5.4 (1H, m) :
 6.6 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$) : 6.7-6.9 (4H, m)

MASS (EI 法, m/e) : 454 (M^+)

参考例 149

16, 16-ジメチル-15-オキソ-20 α ,
 20 β , 20 ϵ , 20 δ -テトラホモ-2, 5, 8,
 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-
 テトラデヒドロ-4, 8-インター-m-フェニ

分間撹拌して放置しておいた。

次に水酸化ナトリウム (60% ミネラルオイルグ
 イスパーション : 2.874 mg, 7.19 mmol) を 30
 ml の無水 THF に懸濁し、3, 3-ジメチル-2-
 オキソ-5-ウンデシニルホスホン酸ジメチル
 (2.27 g, 7.19 mmol) を 5 ml の無水 THF に溶か
 して加え、アルゴン気流下室温で 30 分間撹拌した。
 この反応混合物に、上記で作製したアルデヒドエス
 テルの反応混合物の上澄み液を氷冷下注射器で取り
 加えた。更に残渣を無水 THF (10 ml, 5 ml × 2) で
 洗い、その上澄み液も加え、反応混合物を室温で
 30 分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液
 (50 ml) を加え、酢酸エテル (40 ml × 3) で抽出した。
 有機層を合わせて水 (100 ml)、飽和食塩水 (100
 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (30 g) で乾燥し
 た後、濃縮した。この残渣をカラムクロマトグ
 ラフィー (シリカゲル : 酢酸エテル/シクロヘキサン =
 1 : 3) によつて精製すると、無色油状物の 16,

1,6-ジメチル-1,5-オキソ-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インター- α -フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアト (23689g, 4.26mmol) が89%の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

IR (液膜法): 3055, 2950, 2928, 2851, 1760,

1718, 1690, 1620, 1601, 1483,

1460, 1363, 1318, 1270, 1214,

1192, 1113, 1064, 1052, 1023,

1000, 972, 939, 843, 783, 712 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.88 (3H, t, J=7.33Hz);

1.21 (6H, s); 1.25-1.39 (4H, m); 1.39

-1.50 (2H, m); 2.08-2.15 (2H, m);

2.34-2.47 (3H, m); 2.63-2.72 (1H, m);

3.18-3.25 (1H, m); 3.75 (3H, s);

3.84-3.91 (1H, m); 4.63 (1H, d, J=16.11 Hz); 4.68 (1H, d, J=16.11 Hz);

5.30-5.36 (1H, m); 5.42-5.47 (1H,

m); 6.67 (1H, d, J=15.13Hz); 6.71-

6.89 (3H, m); 6.88 (1H, dd, J=15.13,

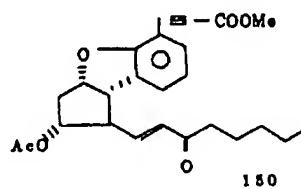
8.30Hz); 7.25-7.34 (2H, m); 7.44-

7.58 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 572 (M⁺)

参考例 150

1,5-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノル-3, 3, 4, 4-テトラヒドロ-4, 8-インター- α -フェニレンPGI₂メチルエステル、11-アセト- (150)



アルゴン気流下、2- α -アセトキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α β H, 8 β β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-8-シクロペンタ[b]ベンジ-

フランプロピン酸メチルエステル (11804g, 3.58mmol) を無水THF (15ml) に溶かし、無水ピリジン (0.29ml, 3.58mmol)、無水DMSO (5ml)、トリフルオロ酢酸 (0.14ml, 1.79mmol) を加え、さらにDCC (1.48g, 7.16mmol) を加えて、室温で2時間撹拌した。反応混合物に炭酸カルシウム (1.16g, 11.6mmol) を加え、20分間撹拌して放置しておいた。

次に水酸化ナトリウム (80%ミネラルオイルディスパーション; 2148mg, 5.37mmol) を20mlの無水THFに懸濁し、2- α -オキソ-ヘプタルホスホン酸ジメチル (11921g, 5.37mmol) を5mlの無水THFに溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間撹拌した。この反応混合物に、上記で作製したアルビドエステルの反応混合物の上澄み液を氷冷下注射器で取り加えた。更に残渣を無水THF (10ml \times 2, 5ml) で洗い、その上澄み液も加え、反応混合物を室温で10分間撹拌

した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml \times 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (100ml)、飽和食塩水 (100ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (30g) で乾燥した後、濃縮した。この残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1:3) によつて精製すると、無色油状物の1,5-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノル-3, 3, 4, 4-テトラヒドロ-4, 8-インター- α -フェニレンPGI₂メチルエステル、11-アセト- (13821g, 3.26mmol) が91%の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

IR (液膜法): 2950, 2855, 2205, 1730, 1701,

1664, 1623, 1483, 1443, 1364,

1322, 1284, 1205, 1202, 1050,

1004, 981, 942, 870, 845, 786,

742 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (3H, t, J=6.84Hz);

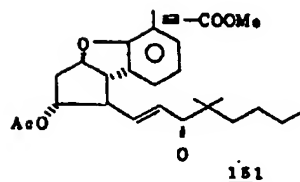
1.25-1.40 (4H, m); 1.60-1.68 (2H, m);
1.76 (3H, s); 2.27-2.34 (1H, m); 2.53-
2.62 (3H, m); 2.93-2.99 (1H, m); 3.72-
3.79 (1H, m); 3.84 (3H, s); 5.01-5.05
(1H, m); 5.38-5.42 (1H, m); 6.21 (1H,
d, $J=16.11\text{Hz}$); 6.74 (1H, dd, $J=8.3$,
16.11Hz); 6.84 (1H, t, $J=7.33\text{Hz}$);
7.18 (1H, d, $J=7.33\text{Hz}$); 7.23 (1H, d,
 $J=7.33\text{Hz}$)

MASS (EI法, m/e): 424 (M^+)

参考例 151

16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 3, 4,
7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラヒドロ-
4, 8-インター-m-フェニレン PGI_2 メチルエス
テル、11-アセタート (151)

オキソヘプテリホスホン酸ジメチル (4725 mg,
1.89 mmol) を 5 ml の無水 THF に溶かして加え、
アルゴン気流下室温で 30 分間攪拌した。この反
応混合物に、上記で作製したアルデヒドエステル
の反応混合物の上澄み液を水冷下注射器で取り加
えた。更に残液を無水 THF (5 ml \times 3) で洗い、そ
の上澄み液も加え、反応混合物を室温で 20 分間
攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (40
ml) を加えて、酢酸エチル (30 ml \times 3) で抽出し
た。有機層を合わせて水 (100 ml)、飽和塩
化食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム
(25 g) で乾燥した後、濃縮した。この残液をカ
ラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチ
ル/シクロヘキサン 1:4) によつて精製すると、
16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 3, 4,
7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラヒドロ-
4, 8-インター-m-フェニレン PGI_2 メチル
エステル、11-アセタート (4355 mg, 1.03



アルゴン気流下、2- α -アセトキシ-1- β -ヒ
ドロキシメチル-3- β -H, 8- β -H-2, 3, 3- α , 8- β -
-テトラヒドロ-1-H-5-シクロペンタ [b]ベン
ゾフランプロピン酸メチルエステル (4152 mg,
12.6 mmol) を無水 THF (7 ml) に溶かし、無水
ピリジン (0.1 ml, 12.6 mmol)、無水 DMSO (2.5
ml)、トリフルオロ酢酸 (0.05 ml, 0.63 mmol) を
加え、さらに DCC (390 mg, 1.89 mmol) を加え
て、室温で 3 時間 30 分間攪拌した。反応混合物
に炭酸カルシウム (410 mg, 4.10 mmol) を加え、
20 分間攪拌して放置しておいた。

次に水素化ナトリウム (60 多ミネラルオイル
ダイスパーション; 71.6 mg, 1.89 mmol) を 10
ml の無水 THF に懸濁し、2, 3-ジメチル-2-

mmol) が 8.2% の収率で得られた。これを酢酸
エチル/n-ヘキサン (1:20) で再結晶すると
無色針状晶が得られた。

m. p. 78~79°C

IR (KBr法): 2958, 2875, 2202, 1740, 1710,
1623, 1463, 1443, 1365, 1332,
1290, 1235, 1205, 1160, 1045,
1010, 983, 942, 870, 850, 784,
745, 701 cm^{-1}

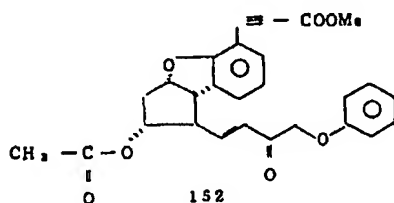
NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.89 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$);
1.13 (6H, s); 1.08-1.18 (2H, m);
1.23-1.34 (2H, m); 1.51-1.58 (2H,
m); 1.76 (3H, s); 2.23-2.32 (1H,
m); 2.57-2.66 (1H, m); 2.95-3.02
(1H, m); 3.72-3.75 (1H, m); 3.84
(3H, s); 4.98-5.03 (1H, m); 5.37
-5.44 (1H, m); 6.59 (1H, d, $J=$
15.13Hz); 6.80 (1H, dd, $J=13.13$,

8.3Hz); 6.83 (1H, t, J=7.33Hz);
7.16 (1H, d, J=7.33Hz); 7.33 (1H,
d, J=7.33Hz)

MASS (EI法, m/e): 452 (M⁺)

参考例 152

15-オキソ-16-フエノキシ-2, 5, 6, 7,
17, 18, 19, 20-オクタノル-3, 3, 4, 4-
テトラデヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル、11-アセタート (152)



アルゴン気流下、2-α-アセトキシ-1β-ヒ
ドロキシメチル-3αβH, 8ββH-2, 3, 3a,
8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]
ベンゾフラニルプロピオン酸メチルエステル (1.12g,

3.39mmol) を無水THF (8ml) に溶かし、無
水DMSO (2.41ml, 3.39mmol)、無水ピリジ
ン (0.082ml, 1.02mmol)、無水トリフルオロ
酢酸 (0.079ml, 1.02mmol) 及び D. C. C (1.05
g, 5.09mmol) を加えて室温で3時間撹拌した。

次に水酸化ナトリウム (60多ミネラルオイル
ゲイスパーション: 0.204g, 5.09mmol) を10
mlの無水THFに懸濁し、2-オキソ-3-フエノ
キシプロピルホスホン酸ジメチル (1.31g, 5.09
mmol) を5mlの無水THFに溶かして加え、アル
ゴン気流下水冷下にて30分間撹拌した。この反応
混合物に、前記で合成したアルデヒドエステルの反
応液の上澄みを注射器で取り、水冷下にて加えた。
溶液を無水THF (5ml×3) で洗いその上澄み液も
加え室温で10分間撹拌した。反応液を酢酸にて
中和した後濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。析
出した沈殿をろ過し、酢酸エチルで洗い、水30ml
を加え、酢酸エチル (40ml×3) で抽出した。有機

層をあわせて水 (50ml)、飽和食塩水 (50ml) で
洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。
得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (シ
リカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサノン=1/9)
によつて分離精製すると、15-オキソ-16-
フエノキシ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-
オクタノル-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4,
8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステ
ル、11-アセタート (870mg, 1.89mmol)
が55.8%の収率で得られた。この構造は以下のデ
ータにより確認した。

IR (液膜法): 3340, 3080, 3030, 2955, 2940,
2860, 2220, 1740, 1710, 1630,
1590, 1495, 1470, 1445, 1435,
1380, 1340, 1300, 1240, 1210,
1055, 1015, 985, 945, 890, 870,
850, 790, 780, 695, 675 cm⁻¹

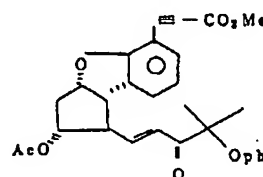
NMR (90 MHz, CDCl₃, δ): 1.74 (3H, s); 2.1-2.75

(2H, m); 2.95 (1H, m); 3.6-3.85 (1H,
m); 3.83 (3H, s); 4.70 (2H, s); 5.00
(1H, q, J=5.6Hz); 5.36 (1H, m); 6.54
(1H, dd, J=0.8, 1.57Hz); 6.69-7.11
(7H, m); 7.20-7.40 (2H, m)

MASS (EI法): 462 (M⁺)

参考例 153

16-メチル-15-オキソ-16-フエノキ
シ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル
3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インタ
ー-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-
アセタート (153)



153

アルゴン気流下、2- α -アセトキシ-1 β -ヒドロキシメチル-3 α , 8 β - β H-2, 3, 3 α , 8 β -テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b]ベンゾフラエルプロピル酸メチルエステル (1.09 g, 3.30 mmol) を無水 THF (12 ml) に溶かし、無水 DMSO (5.0 ml, 7.08 mmol)、無水ピリジン (0.3 ml, 3.71 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.14 ml, 1.82 mmol)、DCC (1.10 g, 5.33 mmol) を 0℃ で加えて、室温で 2 時間撹拌した。次に水素化ナトリウム (60 多ミネラルオイルダイスパーション: 0.24 g, 6.00 mmol) を無水 THF (5 ml) に懸濁させ、3-メチル-2-オキソ-3- α -フェノキシブチルホスホン酸ジメチル (1.70 g, 5.94 mmol) を無水 THF (12 ml) に溶かしアルゴン気流下 0℃ で加え 1 時間半撹拌した。上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物を注射器でとって加えた。更に残渣を無水 THF (3 ml) で 3 回洗浄して加え、室温で 30 分間

撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥^(注)濃縮した。その残渣からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1:2) を用いて副生成物を除去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン = 1:5) で分離精製すると、純粋な 15-メチル-15-オキソ-15- α -フェノキシ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-8, 3, 4, 4-テトラヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレン PG I₂ メチルエステル、11-アセタート (1.1421 g, 2.34 mmol) が 70.8% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m. p. 135~138.5℃ (酢酸エチル/シクロヘキサンから再結晶、白色針状結晶)

IR (KBr 法): 2980, 2940, 2205, 1738, 1708, 1633, 1598, 1486, 1468, 1436, 1378, 1336, 1285, 1232, 1202, 1155, 1057, 1007, 977, 939, 889, 869, 853, 822, 794, 759, 749, 727, 699, 632, 612 cm^{-1}

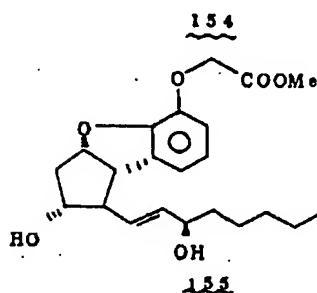
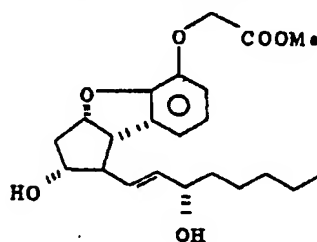
NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): 1.52 (3H, s); 1.56 (3H, s); 1.70 (3H, s); 1.94-2.70 (2H, m); 2.70-3.02 (1H, m); 3.47-3.73 (1H, m); 3.82 (3H, s); 4.79-5.10 (1H, m); 5.10-5.38 (1H, m); 6.50-7.40 (10H, m)

MASS (EI 法 m/e): 488 (M^+)

(以下余白)

実施例 1

2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン PG I₂ メチルエステル (154) およびその 15-エピ体 (155)



15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン

PGI₂メチルエステル、11-アセタート(470
mg, 1.09 mmol)をメタノール(20 ml)に溶か
し、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(528
mg, 1.42 mmol)を加え、0℃に冷却し、水素化
ホウ素ナトリウム(50 mg, 1.31 mmol)を加え
た。0℃で10分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液(5 ml)を加え、蒸餾した。残渣
に酢酸エチルを加えて生じた沈殿を濾過し、沈殿
を酢酸エチルで3回洗い、濾液を合わせて、水、
飽和食塩水で洗った。無水炭酸マグネシウムで乾
燥後蒸餾すると470 mgの油状物が得られた。

次にアルゴン雰囲気下で、この油状物を無水メ
タノール(10 ml)に溶かし、ナトリウムメトキ
シドのメタノール溶液(3.22規定、0.10 ml、
0.545 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。
この反応溶液を酢酸で中和し、蒸餾後、水(20
ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽
和食塩水で洗い、無水炭酸マグネシウムで乾燥後

蒸餾した。得られた残渣をメルク社ローバカラ
ム(シリカゲル：酢酸エチル/シクロヘキサン＝
6/1)で分離精製すると、低極性の留分として
白色結晶の15-エビ-2,5,6,7-テトラ
ノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フエニ
レンPGI₂メチルエステル(168 mg, 0.43
mmol, 収率39.5%)および高極性の留分とし
て白色結晶の2,5,6,7-テトラノル-4-
オキサ-4,8-インター-m-フエニレンPGI₂
メチルエステル(141 mg, 0.36 mmol, 収率
33.1%)が得られた。これらの構造は以下のデ
ータにより確認した。2,5,6,7-テトラノ
ル-4-オキサ-4,8-インター-m-フエニ
レンPGI₂メチルエステル

m.p.: 98-98.5℃(酢酸エチルより再結晶)

IR(KBr法): 3400, 2970, 2940,
2870, 1740, 1620,
1490, 1470, 1440,

1380, 1310, 1280,
1270, 1250, 1200,
1110, 1080, 1030,
1010, 990, 960, 930,
900, 870, 840, 810,
770, 730, 700, 620,
590, 570 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.91

(3H, t, J=6.8 Hz);
1.25~1.45(6H, m);
1.45~1.65(2H, m);
1.95~2.0(1H, m);
2.05(1H, ddd, J=5.4,
8.8, 13.7 Hz); 2.35~
2.40(1H, m); 2.45
(1H, q, J=8.4 Hz);
2.65(1H, ddd, J=
6.4, 7.3, 13.7 Hz);

3.45(1H, t, J=8.4
Hz); 3.79(3H, s);
3.85~3.95(1H, m);
4.05~4.15(1H, m);
4.72(2H, s); 5.20
(1H, ddd, J=3.4,
7.3, 8.4 Hz); 5.55~
5.7(2H, m); 6.7~6.8
(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 390(M⁺)

元素分析

計算値(C₂₂H₃₀O₈として) 実測値

C: 67.67 C: 67.42
H: 7.74 H: 7.64

15-エビ-2,5,6,7-テトラノル-4-
オキサ-4,8-インター-m-フエニレン
PGI₂メチルエステル

m.p. 64~65℃(エーテル/ヘキサンから

再結晶)

IR (KBr法): 3350, 2940, 2870,

1760, 1740, 1620,

1590, 1490, 1460,

1440, 1370, 1280,

1220, 1190, 1120,

1020, 960, 890,

850, 790, 780, 760,

730, 600 cm^{-1} NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.90 (3H,t, $J=6.6\text{Hz}$): 1.25~

1.5 (8H, m): 1.5~

1.65 (2H, m): 1.65~

1.7 (1H, m): 1.9~

1.95 (1H, m): 2.07

(1H, ddd, $J=5.0$,

8.3, 1.3, 7.5 Hz): 2.45~

2.55 (1H, m): 2.62

(1H, dt, $J=6.5$,

1.2, 7.5 Hz): 2.51 (1H,

t, $J=8.4\text{Hz}$): 2.79

(3H, s): 2.9~4.0

(1H, m): 4.1~4.2

(1H, m): 4.72 (2H,

s): 5.22 (1H, ddd,

 $J=5.0, 6.5, 8.4\text{Hz}$):

5.6~5.75 (2H, m):

6.73 (1H, dd, $J=1.5$,

7.5 Hz): 6.77 (1H, t,

 $J=7.5\text{Hz}$): 6.82 (1H,

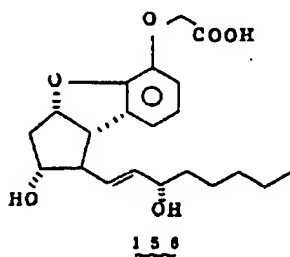
m)

MASS (EI法, m/e): 390 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8$, M^+) 390.2042実測値 (M^+) 390.2046

実施例 2

2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂ (156)

2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4,

8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステ

ル (110mg, 0.28mmol) をメタノール (10

ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリ

ウム水溶液 (1.5ml, 1.5mmol) を加え室温で

2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残液に水

(10ml) を加え、1規定塩酸にてpH=4とし、

酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、

飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥

後濃縮すると101mgの粗結晶が得られた。この

粗結晶を酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の2,

5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-

インター-m-フェニレンPGI₂ (82mg, 0.22

mmol) が77.9%の収率で得られた。この構造

は以下のデータにより確認した。

M.P. 144~144.5℃

IR (KBr法): 3400, 2930, 2860,

1770, 1610, 1590,

1490, 1480, 1430,

1290, 1200, 1120,

1080, 1010, 970,

940, 860, 790, 760,

720, 710 cm^{-1} NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 0.88(3H, t, $J=6.4\text{Hz}$):

1.2~1.5 (8H, m):

1.65~1.75 (1H, m):

2.16 (1H, q, $J=8.0$

Hz): 2.4 ~ 2.6 (1H, m); 3.35 ~ 3.45 (1H, m); 3.7 ~ 3.8 (1H, m); 3.9 ~ 4.0 (1H, m); 4.44 (2H, s); 4.55 ~ 4.7 (1H, m); 4.8 ~ 4.9 (1H, m); 5.07 (1H, q, J = 7.5 Hz); 5.46 (1H, dd, J = 6.2, 15.4 Hz); 5.61 (1H, dd, J = 8.0, 15.4 Hz); 6.70 (3H, s)

MASS (EI法, m/e): 376 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₁H₂₈O₈ · M⁺) 376.1886

実測値 (M⁺) 376.1863

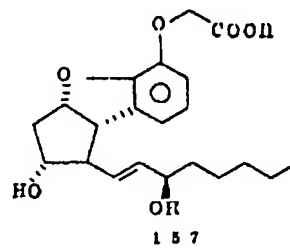
実施例 3

シウムで乾燥後濃縮すると112gの粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エチルで再結晶すると、白色結晶の15-エビ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサー-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂ (82g, 0.22 mmol) が70.4%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

M.P.: 138 ~ 138.5 °C

IR (KBr法): 3470, 2950, 2920, 2850, 1740, 1710, 1620, 1590, 1490, 1460, 1420, 1370, 1360, 1320, 1280, 1190, 1160, 1120, 1060, 1020, 960, 880, 850, 790, 770, 730, 720, 600, 570, 490 cm⁻¹

15-エビ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサー-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂ (157)



15-エビ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサー-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (120g, 0.31 mmol) をメタノール (10 ml) に溶かし、この溶液に規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml, 1.5 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残液に水 (10 ml) を加え、1規定塩酸にて pH = 4 とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネ

NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.87

(3H, t, J = 6.7 Hz);

1.2 ~ 1.5 (8H, m);

1.6 ~ 1.8 (1H, m);

2.16 (1H, q, J = 8.0

Hz); 2.4 ~ 2.6 (1H,

m); 3.35 ~ 3.45 (

1H, m); 3.7 ~ 3.8 (

1H, m); 3.9 ~ 4.0 (

1H, m); 4.63 (2H,

s); 4.55 ~ 4.7 (1H,

m); 4.8 ~ 4.9 (1H,

m); 5.07 (1H, q,

J = 7.6 Hz); 5.47 (

1H, dd, J = 5.9,

15.4 Hz); 5.62 (1H,

dd, J = 8.0, 15.4 Hz);

5.65 ~ 5.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 376 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₁H₂₈O₆として)

実測値

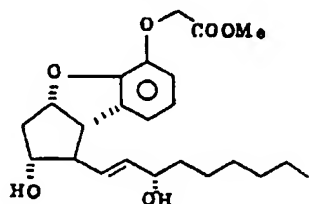
C: 67.00

C: 66.81

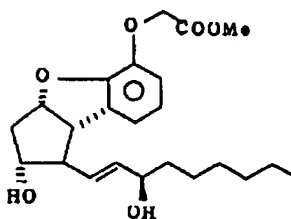
H: 7.50

H: 7.49

実施例4

20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (158) およびその15-エビ体 (159)

158



159

15-オキサ-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾート (1.72 g, 3.40 mmol) をメタノール (70 ml) に溶かし、この溶液に三塩化セリウム7水和物 (1.65 g, 4.42 mmol) を加えて、-20℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (51.8 mg, 1.36 mmol) を加えた。-20℃で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、撹拌した。残渣に酢酸エチルを加えて、生じた沈殿をろ過し、沈殿物を酢酸エチルで3回洗い、ろ液を合わせて水、飽和食塩水

で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。

次に得られた油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (30 ml) に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (3.22規定、0.33 ml, 1.70 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をメルク社ローバカラム (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン4:1) で分離精製すると低極性の留分として白色結晶の15-エビ-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (655 mg, 1.62 mmol, 収率47.7%) および高極性の留分として白色結晶の20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター

m-フェニレンPGI₂メチルエステル (596 mg, 1.48 mmol, 収率43.4%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 95.5~96℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

IR (KBr法): 3300, 2950, 2920, 2850, 1750, 1620, 1590, 1480, 1450, 1430, 1370, 1320, 1290, 1220, 1190, 1180, 1110, 1060, 1030, 970, 960, 950, 920, 890, 880, 830, 790, 770, 730, 710, 670, 520, 360 cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.90 (3H,

t, J = 6.8 Hz): 1.2 ~

1.7 (10H, m): 1.85

~ 1.95 (1H, m):

2.05 (1H, ddd, J =

4.9, 6.4, 13.9 Hz):

2.25 ~ 2.35 (1H, m):

2.46 (1H, q, J = 8.3

Hz): 2.65 (1H, dt,

J = 8.8, 13.9 Hz):

3.47 (1H, t, J = 8.3

Hz): 3.79 (3H, s):

3.85 ~ 4.0 (1H, m):

4.1 ~ 4.2 (1H, m):

4.72 (2H, s): 5.20

(1H, ddd, J = 4.9,

6.8, 8.3 Hz): 5.55 ~

5.7 (2H, m): 6.7 ~

8.90, 8.60, 8.30, 8.10,

6.80, 6.50, 5.80, 5.40,

4.80 cm⁻¹NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.89 (3H,

t, J = 6.8 Hz): 1.2 ~

1.7 (11H, m): 1.8

~ 1.9 (1H, m): 2.08

(1H, ddd, J = 4.9,

8.3, 13.7 Hz): 2.45

~ 2.55 (1H, m):

2.62 (1H, dt, J =

6.8, 13.7 Hz): 3.51

(1H, t, J = 8.5 Hz):

3.79 (3H, s): 3.9 ~

4.0 (1H, m): 4.1 ~

4.2 (1H, m): 4.72

(2H, s): 5.22 (1H,

ddd, J = 4.9, 6.8, 8.5

6.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 404 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₃H₃₂O₈として) 実測値

C: 68.29

C: 68.12

H: 7.97

H: 8.13

15-エビ-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-

ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インダー-

-フェニレンPGI₂メタルエステル

m.p. 92.5 ~ 93.3°C (酢酸エチル/ヘキサン

から再結晶)

IR (KBr法): 3250, 2930, 2860,

1750, 1620, 1590,

1490, 1460, 1440,

1430, 1380, 1310,

1300, 1230, 1190,

1110, 1080, 1040,

1000, 980, 960,

Hz): 5.5 ~ 5.7 (2H,

m): 6.73 (1H, dd,

J = 1.5, 7.3 Hz): 6.77

(1H, t, J = 7.3 Hz):

6.82 (1H, d, J = 7.3

Hz)

MASS (EI法, m/e): 404 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₃H₃₂O₈として) 実測値

C: 68.29

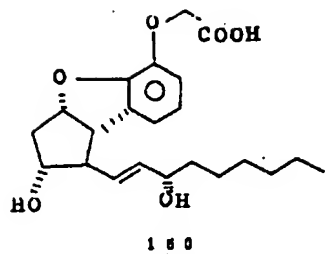
C: 68.09

H: 7.97

H: 7.97

実施例5

20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インダー- α -フェニレンPGI₂ (160)



20α-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサー4,8-ウンターm-フエニレンPGI₂メチルエステル(230mg, 0.57mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3ml, 3mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水(15ml)を加え、1規定塩酸にてpH=4とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると214mgの粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の20α-ホモ-2,5,6,7-

2.45~2.6(1H, m);
3.35~3.45(1H, m);
3.65~3.8(1H, m);
3.9~4.0(1H, m);
4.55~4.65(1H, m);
4.63(2H, s); 4.8~
4.9(1H, m); 5.07
(1H, q, J=7.3Hz);
5.48(1H, dd, J=
6.3, 15.1Hz); 5.61
(1H, dd, J=8.0,
15.1Hz); 5.70(3H,
s)

MASS(EI法, m/e): 390(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₂H₃₀O₈, M⁺): 390.2042

実測値(M⁺) 390.2012

実施例6

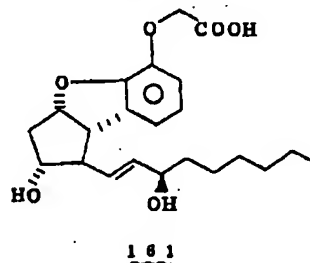
テトラノール-4-オキサー4,8-ウンターm-フエニレンPGI₂(161mg, 0.41mmol)が72.0%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 136~137℃

IR(KBr法): 3380, 2940, 2870,
1770, 1750, 1620,
1595, 1490, 1460,
1440, 1300, 1200,
1170, 1120, 1080,
1030, 990, 970,
950, 890, 880, 840,
800, 770, 730cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 0.8~
0.9(3H, m); 1.2~
1.5(10H, m); 1.65~
1.75(1H, m); 2.16
(1H, q, J=8.0Hz);

15-エピ-20α-ホモ-2,5,6,7-
テトラノール-4-オキサー4,8-ウンターm-
フエニレンPGI₂(161)



15-エピ-20α-ホモ-2,5,6,7-
テトラノール-4-オキサー4,8-ウンターm-
フエニレンPGI₂メチルエステル(350mg,
0.87mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、
この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3
ml, 3mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。
反応混合物を濃縮し、残渣に水(15ml)を加え、
1規定塩酸にてpH=4とし、酢酸エチルで3回
抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗い、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると278
 ㎎の粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エチル
 で再結晶すると、白色結晶の15-エビ-20-
 ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-
 4,8-インター-m-フエニレンPGI₂ (224
 ㎎、0.57 mmol) が66.0%の収率で得られた。
 この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 136.5~137.5℃

IR (KBr法): 3380, 2960, 2930,
 2880, 1760, 1710,
 1620, 1600, 1490,
 1460, 1430, 1380,
 1360, 1320, 1280,
 1270, 1200, 1170,
 1130, 1070, 1030,
 1010, 960, 930,
 890, 880, 860, 830,
 800, 780, 740, 720,

6.65~6.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 390 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₂H₃₀O₆として)

実測値

C: 67.67

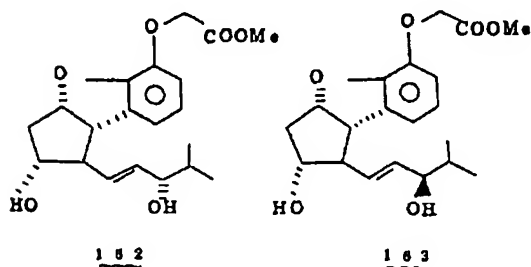
C: 67.55

H: 7.74

H: 7.82

実施例7

16-メチル-2,5,6,7,18,19,
 20-ヘプタノール-4-オキサ-4,
 8-インター-m-フエニレンPGI₂メチルエステル
 (162) およびその15-エビ体 (163)



610, 580 cm⁻¹

NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.86
 (3H, t, J=6.8 Hz);
 1.2~1.5 (10H, m);
 1.70 (1H, ddd, J=
 5.9, 9.5, 12.9 Hz);
 2.16 (1H, q, J=8.3
 Hz); 2.45~2.6 (1H,
 m); 3.35~3.45 (1H,
 m); 3.75~3.85 (1H,
 m); 3.9~4.0 (1H, m);
 4.85~4.95 (1H, m);
 4.83 (2H, s); 4.75~
 4.85 (1H, m); 5.0~
 5.1 (1H, m); 5.47
 (1H, dd, J=6.1,
 15.4 Hz); 5.61 (1H,
 dd, J=8.3, 15.4 Hz);

16-メチル-15-オキサ-2,5,6,7,
 18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,
 8-インター-m-フエニレンPGI₂メチルエステ
 ル、11-ベンゾアート (1.77 g, 3.61 mmol)
 をメタノール (70 ml) に溶かし、この溶液に三
 塩化セリウム・7水和物 (1.85 g, 4.95 mmol)
 を加え、-25℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリ
 ウム (57.7 ㎎、1.52 mmol) を加えた。-
 25℃で1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナト
 リウム水溶液 (20 ml) を加え、濃縮した。残液
 に酢酸エチルを加えて、沈殿をろ過し沈殿物を酢
 酸エチルで3回洗い、母液を合わせて水、飽和食
 塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 濃縮した。

次に得られた油状物をアルゴン雰囲気下で無水
 メタノール (30 ml) に溶かし、この溶液にナト
 リウムメトキシドのメタノール溶液 (5.2 規定、
 0.36 ml, 1.90 mmol) を加え、室温で20時

間攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残液をメルク社ローパーカラム（シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサノール＝4：1）で分層精製すると低極性の留分として白色結晶の16-メチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル（853mg, 1.80mmol, 収率47.3%）および高極性の留分として白色結晶の16-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル（510mg, 1.41mmol, 収率37.0%）が得られた。これらの構造は、以下のデータにより確認した。

16-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ

$J = 5.3, 8.5, 13.8 \text{ Hz}$);
 2.46 (1H, q, $J = 8.5$
 Hz); 2.5 ~ 2.6 (1H,
 m); 2.66 (1H, ddd,
 $J = 6.4, 7.3, 13.8 \text{ Hz}$);
 3.46 (1H, t, $J = 8.5$
 Hz); 3.79 (3H, s);
 3.88 (1H, t, $J = 6.6$
 Hz); 3.92 (1H, dt,
 $J = 6.4, 8.5 \text{ Hz}$); 4.72
 (2H, s); 5.19 (1H,
 ddd, $J = 5.3, 7.3,$
 8.5 Hz); 5.55 ~ 5.7
 (2H, m); 6.7 ~ 6.8
 (3H, m)

MASS (EI法, m/e) 362 (M^+)

元素分析

計算値 ($C_{20}H_{26}O_6$ として) 実測値

m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 131 ~ 132 °C (酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法): 3300, 2960, 2900,
 1760, 1740, 1620,
 1590, 1480, 1460,
 1380, 1300, 1240,
 1210, 1190, 1160,
 1120, 1080, 1030,
 1010, 980, 950,
 900, 880, 850, 830,
 790, 760, 730, 680,
 610, 580, 360 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.93

(3H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$);
 0.97 (3H, d, $J = 6.6$
 Hz); 1.65 ~ 1.8 (1H,
 m); 2.0 ~ 2.1 (1H, m);
 2.04 (1H, m, ddd,

C: 66.28 C: 66.46
 H: 7.23 H: 7.18

16-メチル-15-エビ-2, 5, 6, 7,
 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4,
 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエス
 テル

m.p. 111.5 ~ 112.5 °C (酢酸エチル／ヘキサ
 ンから再結晶)

IR (KBr法): 3380, 3320, 2960,
 2930, 2870, 1770,
 1610, 1590, 1490,
 1460, 1440, 1410,
 1390, 1360, 1300,
 1290, 1260, 1200,
 1180, 1120, 1070,
 1040, 970, 940,
 900, 890, 880, 840,
 800, 780, 730 cm^{-1}

特開昭62-265279 (171)

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.94

(3H, d, J=6.8Hz):

0.98 (3H, d, J=6.8

Hz): 1.55~1.65 (1H,

m): 1.7~1.9 (2H,

m): 2.08 (1H, ddd,

J=6.2, 8.6, 13.8Hz):

2.45~2.55 (1H, m):

2.63 (1H, ddd, J=

6.4, 7.3, 13.8Hz):

3.52 (1H, t, J=8.5

Hz): 3.79 (3H, s):

3.9~4.0 (2H, m):

4.72 (2H, s): 5.23

(1H, ddd, J=6.2,

7.3, 8.5Hz): 5.6~

5.75 (2H, m): 6.73

(1H, dd, J=1.5,

7.8Hz): 6.77 (1H,

t, J=7.8Hz): 6.8~

6.85 (1H, m)

MASS (EI法, m/e): 362 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₀H₂₈O₆として)

実測値

C: 66.28

C: 66.17

H: 7.23

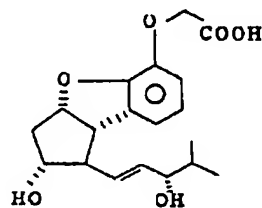
H: 7.26

実施例 8

16-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19,

20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-イン

ターム-フェニレンPGI₂ (164)



164

16-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インターム-フェニレンPGI₂メチルエステル (220 ㎎, 0.61 mmol) をメタノール (120 ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml, 3 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水 (15 ml) を加え、1規定塩酸にて pH=4 とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると218 ㎎の粗結晶が得られた。この粗結晶をエタノール/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の16-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インターム-フェニレンPGI₂ (158 ㎎, 0.45 mmol) が74.7%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 140~141℃

IR (KBr法): 3370, 2960, 2930,

1770, 1750, 1615,

1590, 1490, 1460,

1430, 1380, 1290,

1250, 1200, 1110,

1080, 1030, 1010,

970, 950, 890, 860,

790, 760, 730, 710,

600, 440 cm⁻¹

NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 0.86

(3H, d, J=6.8Hz):

0.88 (3H, d, J=6.8

Hz): 1.55~1.65 (1H,

m): 1.71 (1H, ddd,

J=5.9, 9.8, 13.2Hz):

2.18 (1H, q, J=7.9

Hz): 2.45~2.55 (1H,

m): 3.35~3.45 (1H,

m): 2.66 ~ 2.8 (2H, m);
 m): 4.55 ~ 4.65 (1H, m);
 m): 4.64 (2H, s);
 4.8 ~ 4.9 (1H, m);
 5.0 ~ 5.1 (1H, m);
 5.46 (1H, dd, J = 6.6, 15.4 Hz); 5.61 (1H, dd, J = 7.9, 15.4 Hz);
 6.68 ~ 6.75 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 348 (M⁺)

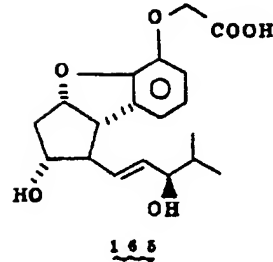
高分解能マススペクトル

計算値 (C₁₉H₂₄O₆, M⁺) 348.1573

実測値 (M⁺) 348.1588

実施例9

16-メチル-18-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂ (165)



16-メチル-18-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル (280mg, 0.77 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml, 3 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水 (15 ml) を加え、1規定塩酸にて pH = 4 とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると269mgの粗結晶が得られ

た。この粗結晶をエタノールで再結晶すると白色結晶の16-メチル-18-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂ (165) (280mg, 0.46 mmol) が52.5%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 148 ~ 149℃

IR (KBr法): 3360, 2960, 2930, 2890, 1740, 1710, 1620, 1590, 1490, 1460, 1425, 1360, 1320, 1280, 1260, 1200, 1070, 1020, 1010, 990, 960, 940, 890, 860, 810, 790, 780, 740, 720, 600, 570, 480 cm⁻¹

NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.85

(3H, d, J = 6.6 Hz);
 0.86 (3H, d, J = 6.6 Hz);
 1.55 ~ 1.75 (2H, m);
 2.19 (1H, q, J = 8.3 Hz);
 2.45 ~ 2.55 (1H, m);
 2.42 (1H, t, J = 8.3 Hz);
 2.7 ~ 2.8 (2H, m);
 4.6 ~ 4.65 (1H, m);
 4.64 (2H, s);
 4.8 ~ 4.85 (1H, m);
 5.0 ~ 5.1 (1H, m);
 5.47 (1H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz);
 5.62 (1H, dd, J = 8.3, 15.6 Hz);
 6.65 ~ 6.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 348 (M⁺)

元素分析

計算値 ($C_{19}H_{24}O_6$ として)

C: 65.50

H: 6.94

実測値

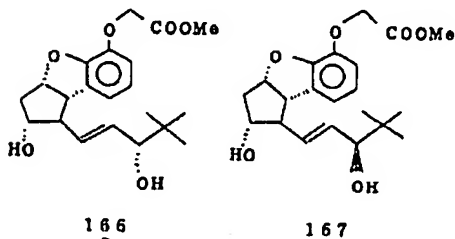
C: 65.20

H: 6.94

(以下省略)

実施例 10

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18,
19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-
インタ- α -フエニレンPGI₂メチルエステル
(166)とそのエビ体(167)



16, 16-ジメチル-15-オキサ-2, 5,
6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オ
キサ-4, 8-インタ- α -フエニレンPGI₂
メチルエステル, 11-アセート(1.5 g,
4.46 mmol) をメタノールに溶かし、攪拌しな
がら、三塩化セリウム・7水和物(1.76 g,
4.7 mmol) を加えて溶かした。この混合溶液を

-10℃に冷却し、水酸化ホウ素ナトリウム
(5.83 g, 1.54 mmol) をゆつくり加え、そ
のまま20分間攪拌した。この反応溶液を0℃に
もどし、塩和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)
を加え、伊過後、伊液を蒸縮した。蒸留残渣に水
(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml × 2回)
で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml × 1回)及
び飽和食塩水(20 ml × 1回)で洗い、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、濃縮すると無色の油状物
(1.62 g)が得られた。

次にこの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタ
ノールに溶かし攪拌しながらナトリウムメトキシ
ド(5.22 N, 0.19 ml, 0.97 mmol)を加え、
室温で2.5時間攪拌した。この反応溶液を酢酸で
中和し、濃縮後水(20 ml)を加え、酢酸エチル
(50 ml × 2回)で抽出し、酢酸エチル層を水
(20 ml × 1回)及び飽和食塩水(20 ml × 1回)
で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。

濃縮残液をメルク社ローパーカラム(シリカゲル
：酢酸エチル/シクロヘキサン=2/1)で分離
精製すると、低極性の留分の16, 16-ジメチル
-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
- α -フエニレンPGI₂メチルエステル(収量
536 mg, 1.43 mmol, 収率36.7%)及び高
極性の留分の16, 16-ジメチル-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ
-4, 8-インタ- α -フエニレンPGI₂メチ
ルエステル(収量559 mg, 1.49 mmol, 収率
38.3%)が得られた。この構造は以下のデータ
により確認した。

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18,
19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-
インタ- α -フエニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 153.3~154.8℃(再結晶溶媒：酢酸
エチル/n-ヘキサン=3/2)

IR(KBr法) 3320, 2960, 2930, 2870,
1765, 1615, 1590, 1485,
1465, 1440, 1425, 1375,
1360, 1300, 1240, 1220,
1195, 1160, 1125, 1090,
1075, 1045, 1000, 975,
950, 895, 860, 830, 785,
755, 725, 710, 680, 645 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.93(9H, s);

1.5-2.2(3H, m); 2.46(1H, q, $J=8.3$
Hz); 2.6-2.7(1H, m); 3.46(1H, t, J
 $=8.3$ Hz); 3.77(1H, d, $J=6.3$ Hz);
3.79(3H, s); 3.8-4.0(1H, m); 4.72(2H,
s); 5.1-5.3(1H, m); 5.6-5.8(2H, m);
6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 376(M^+)

元素分析値

700 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.98(9H, s);

1.5-1.7(2H, m); 2.0-2.2(1H, m);
2.54(1H, q, $J=7.9$ Hz); 2.6-2.7(1H, m);
3.53(1H, t, $J=7.9$ Hz); 3.79(3H, s);
3.81(1H, d, $J=5.4$ Hz); 3.9-4.0(1H, m);
4.72(2H, s); 5.15-5.3(1H, m); 5.6-5.8
(2H, m); 6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 376(M^+)

元素分析値

計算値($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$ として), 実測値

C	67.00	66.94
H	7.50	7.52

実施例 11

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18,
19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-
インタ-m-フェニレンPGI₂ (168)

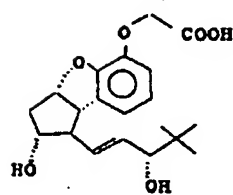
計算値($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$ として) 実測値

C (%)	67.00	66.95
H (%)	7.50	7.50

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ
-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチ
ルエステル

m.p. 108.7~110.0 $^{\circ}\text{C}$ (再結晶溶媒: 酢酸
エチル/ n -ヘキサン, 3/2)

IR(KBr法): 3300, 2970, 2940, 2905,
2880, 1760, 1735, 1665,
1620, 1590, 1490, 1460,
1450, 1430, 1370, 1360,
1350, 1305, 1280, 1260,
1250, ~~1235, 1200~~, 1225,
1200, 1120, 1110, 995,
980, 960, 950, 890, 860,
830, 795, 765, 750, 725,



168

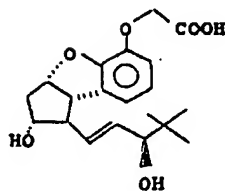
16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18,
19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-イン
タ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(320mg,
0.85mmol)をメタノール(30ml)に溶かし、
氷冷下撹拌しながら0.725規定水酸化ナトリウム水
溶液(7.0ml, 5.1mmol)を加え、室温で1時
間撹拌した。この反応溶液を濃縮し、水(20ml)
を加え、1規定塩酸で中和後、酢酸エチル(50
ml \times 2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml
 \times 1回)及び飽和食塩水(20ml \times 1回)で洗い、

無水酢酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル(0.5 ml)、クロロホルム(3 ml)及びベンゼン(1 ml)に溶かして再結晶すると白色結晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量272 mg, 0.75 mmol, 収率: 88.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 159.9~161.0℃(再結晶溶媒: 酢酸エチル/クロロホルム/ベンゼン=0.5/3/1)

IR(KBr法): 3400, 3200, 2960, 2870, 2750, 2650, 2550, 1725, 1606, 1470, 1430, 1390, 1360, 1325, 1300, 1270, 1225, 1185, 1150, 1080, 1070, 1050, 1025, 1000, 955, 905, 880, 860, 830.

(169)



169

16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(310 mg, 0.82 mmol)をメタノールに溶かし、0.725規定水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下撹拌しながら加え、室温で1時間撹拌した。この反応溶液に、1規定塩酸を加えて中和した後濃縮した。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水

790, 770, 750, 725, 695, 650 cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 0.86(9H, s); 1.6-1.8(1H, m); 2.19(1H, q, J=8.3Hz); 2.4-2.6(1H, m); 3.42(1H, t, J=8.3Hz); 3.59(1H, t, J=6.8Hz); 3.7-3.8(1H, m); 4.5-4.6(1H, m); 4.64(2H, s); 4.7-4.9(1H, m); 5.0-5.2(1H, m); 5.56(1H, dd, J=6.8, 15.6Hz); 5.61(1H, dd, J=8.3, 15.6Hz); 6.6-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 362(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₀H₂₆O₆, M⁺) 362.1729

実測値(M⁺) 362.1728

実施例 12

16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂

(20 ml×1回)で洗い、無水酢酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル(3 ml)とn-ヘキサン(2 ml)に溶かして再結晶すると白色結晶の16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量290 mg, 0.8 mmol, 収率97.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 150.1~151.1℃(再結晶溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン, 3/2)

IR(KBr法): 3300, 2970, 2920, 2870, 1750, 1700, 1610, 1590, 1480, 1460, 1430, 1410, 1320, 1305, 1280, 1250, 1200, 1180, 1150, 1115, 1100, 1070, 1050, 1030, 1010, 965, 925, 885, 860.

795, 770, 720, 695 cm^{-1} NMR(400MHz, DMSO- d_6 , δ): 0.85(9H, s);

1.6-1.8(1H, m); 2.2(1H, q, J=8.3Hz);

2.4-2.6(1H, m); 3.42(1H, t, J=8.3

Hz); 3.5-3.8(2H, m); 4.64(2H, s);

4.5-4.7(1H, m); 4.7-4.9(1H, m); 5.0

-5.2(1H, m); 5.53(1H, dd, J=6.6,

15.4Hz); 3.63(1H, dd, J=8.3, 15.4

Hz); 6.6-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 362(M^+)

元素分析値

計算値($C_{20}H_{24}O_6$ として) 実測値

C (%) 66.28 66.14

H (%) 7.23 7.32

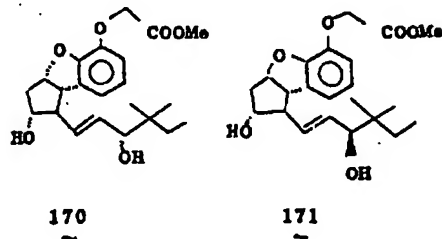
実施例 13

16, 18-ジメチル-2, 5, 6, 7, 19,
20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル(170)

縮した。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エ
チル(50 ml × 2回)で抽出し、酢酸エチル層を
水(20 ml × 1回)及び飽和食塩水(20 ml × 1
回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮す
ると油状物(1.21 g)が得られた。

次にこの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタ
ノール(50 ml)に溶かし、攪拌しながらナトリ
ウムメトキシド(5.22 N, 0.13 ml, 0.7 mmol)
を加え、室温で14時間攪拌した。この反応溶液
を酢酸で中和し、濃縮後水(20 ml)を加え、酢
酸エチル(50 ml × 2回)で抽出し、酢酸エチル
層を水(20 ml × 1回)及び飽和食塩水(20 ml
× 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃
縮した。濃縮残渣をメルク社ローバーカラム(シ
リカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン、2/1)
で分離精製すると、低極性の留分の16, 18-
ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 19,
20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ

とその15-エビ体(171)



16, 18-ジメチル-15-オキサ-2, 5,
6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-
4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエ
ステル, 11-アセタート(1.22 g, 2.84
mmol)をメタノール(80 ml)に溶かし、三塩化
セリウム・7水和物(1.28 g, 3.41 mmol)を
加えて溶かした。この混合溶液を-10℃に冷却
し、水素化ホウ素ナトリウム(42 mg, 1.13
mmol)をやつくり加え、そのまま20分間攪拌
した。この反応溶液を0℃にもどし、飽和炭酸水
素ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、室温後濃

-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(収量
476 mg, 1.22 mmol、収率43.6%)及び高
極性の留分の16, 18-ジメチル-2, 5, 6,
7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエス
テル(収量493 mg, 1.26 mmol、収率45.1
%)が得られた。これらの構造は以下のデータに
より確認した。

16, 18-ジメチル-2, 5, 6, 7, 19,
20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 132.6~133.2℃(再結晶溶媒:酢
酸エチル/n-ヘキサン、2/3)

IR(KBr法): 3350, 2970, 2930, 2880,
1765, 1620, 1595, 1490,
1465, 1440, 1380, 1300,
1240, 1195, 1160, 1125,
1090, 1075, 1050, 995.

980, 955, 896, 860, 830.

785, 760, 730, 710, 680 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.86(3H, s);0.88(3H, t, $J=7.8\text{Hz}$); 0.89(3H, s);

1.2-1.5(2H, m); 1.7-1.9(1H, m); 2.0-

2.2(1H, m); 2.2-2.4(1H, m); 2.49(1H,

q, $J=8.0\text{Hz}$); 2.6-2.8(1H, m); 3.48(1H,t, $J=8.0\text{Hz}$); 3.79(3H, s); 3.87(1H, d, J

-6.8Hz); 3.9-4.0(1H, m); 4.73(2H, s);

5.1-5.3(1H, m); 5.63(1H, dd, $J=8.0$,15.6Hz); 5.69(1H, dd, $J=6.8, 15.6\text{Hz}$);

6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 390(M^+)

元素分析

計算値($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$ として) 実測値

C (%) 67.67 67.62

H (%) 7.74 7.80

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5,

2.55(1H, q, $J=7.7\text{Hz}$); 2.6-2.7(1H,m); 3.53(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$); 3.79(3H,

s); 3.8-4.1(2H, m); 4.73(2H, s); 5.2-

5.3(1H, m); 5.68(1H, dd, $J=7.7, 15.6$ Hz); 5.74(1H, dd, $J=5.6, 15.6\text{Hz}$);

6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 390(M^+)

元素分析

計算値($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$ として) 実測値

67.67 67.63

7.74 7.79

実施例 14

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 19,
20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレンPGI₂ (172)

6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-
4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチル
エステル

m.p. 90.3~91.2 $^{\circ}\text{C}$ (再結晶溶媒: 酢酸エ
チル/n-ヘキサン, 3/2)

IR(KBr法): 3330, 2970, 2930, 1760,

1735, 1620, 1595, 1490,

1460, 1450, 1430, 1375,

1350, 1310, 1275, 1260,

1250, 1225, 1200, 1110,

1100, 1070, 1030, 1020,

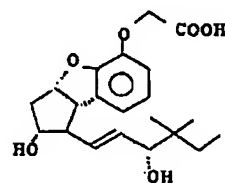
980, 965, 950, 890, 855,

835, 800, 790, 765, 730,

705 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.855(3H, s);0.898(3H, s); 0.873(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$);

1.2-1.5(2H, m); 1.4-1.6(1H, m);

1.7-1.8(1H, m); 2.0-2.2(1H, m);



172

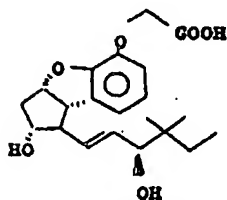
16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 19,
20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル(324
mg, 0.83 mmol) をメタノール(30 ml)に溶
かし、氷冷下攪拌しながら0.725規定水酸化ナ
トリウム水溶液(9.2 ml, 6.7 mmol)を加え、
室温で1時間攪拌した。この反応混合物に氷冷下
で1規定塩酸(6.7 ml)を加えた後濃縮した。濃
縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50
ml \times 2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml
 \times 1回)及び飽和食塩水(20 ml \times 1回)で洗い、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をクロロホルム(2 ml)とn-ヘキサン(1.5 ml)で再結晶すると、白色結晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量287 mg, 0.76 mmol, 収率91.9%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p.: 78.2~80.0℃(再結晶溶媒: クロロホルム/n-ヘキサン, 4/3)

IR(KBr法): 3380, 2960, 1730, 1615, 1590, 1480, 1455, 1430, 1370, 1280, 1260, 1185, 1105, 1020, 965, 940, 880, 850, 820, 785, 760, 720 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.84(3H, s); 0.88(3H, s); 0.87(3H, t, J=7.6Hz);



173

16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(316 mg, 0.81 mmol)をメタノール(30 ml)に溶かし、氷冷下撹拌しながら0.725規定水酸化ナトリウム水溶液(9.2 ml, 6.7 mmol)を加え30分間撹拌した。反応溶液を濃縮し、水(20 ml)を加え1規定塩酸で中和した後、酢酸エチル(50 ml × 2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml × 1回)、飽和食塩水(20 ml × 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し

1.2-1.5(2H, m); 1.9-2.1(1H, m); 2.45(1H, q, J=8.0Hz); 2.5-2.7(1H, m); 3.45(1H, t, J=8.0Hz); 3.4-3.8(2H, m); 3.85(1H, d, J=6.8Hz); 3.8-4.0(1H, m); 4.65(1H, d, J=16.6 Hz); 4.73(1H, d, J=16.6Hz); 5.1-5.3(1H, m); 5.5-5.7(2H, m); 6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 376(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₁H₂₈O₅, M⁺) 376.1871

実測値(M⁺) 376.1886

実施例 15

16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂(173)

た。濃縮残渣を酢酸エチル(2.5 ml)とn-ヘキサン(1.0 ml)で再結晶すると白色結晶の16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量261 mg, 0.69 mmol, 収率85.7%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 129.5~130.6℃(再結晶溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン, 5/2)

IR(KBr法): 3320, 2970, 2940, 2880, 1755, 1705, 1620, 1605, 1590, 1480, 1460, 1430, 1415, 1375, 1340, 1325, 1285, 1270, 1200, 1190, 1155, 1120, 1105, 1075, 1050, 1040, 1030, 1010, 975, 950, 925, 890, 865, 830, 795, 770, 765, 730.

700, 660 cm^{-1} NMR(400MHz, DMSO, δ): 0.77(3H, s):

0.8(3H, s); 0.7-0.9(3H, m); 1.1-

1.4(2H, m); 1.6-1.8(1H, m); 2.2

(1H, q, J=8.3Hz); 2.4-2.6(1H, m)

3.42(1H, t, J=8.3Hz); 3.6-3.8

(2H, m); 4.5-4.6(1H, m); 4.64(2H,

s); 4.7-4.9(1H, m); 5.0-5.1(1H,

m); 5.64(1H, dd, J=6.4, 15.1Hz);

5.63(1H, dd, J=8.3, 15.1Hz); 6.6

-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 376(M^+)

元素分析値

計算値($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$ として) 実測値

C (%) 67.00 66.75

H (%) 7.50 7.50

実施例 16

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20

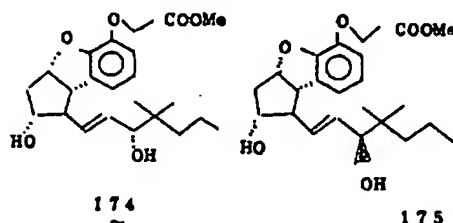
トリウム飽和溶液を加え、エバポレータにてメタノールを除去した。残渣に酢酸エチル(50 ml)を加え、沈殿物を分別し、さらに酢酸エチル(30 ml \times 3)で沈殿物を洗い、濃縮した。残渣に水(50 ml)を加え、酢酸エチル(80 ml \times 3)で抽出し、有機層を水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると1.70 gの油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン(10 ml \times 2)で共沸した後、無水メタノール(70 ml)を加えて溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.22 ml, 1.14 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で3時間撹拌した。反応混合物に酢酸を加えて中和し、濃縮後残渣に水(15 ml)を加え、酢酸エチル(30 ml \times 3)で抽出した。有機層をあわせて水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると無色油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフ

-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m

-フエニレンPGI₂メチルエステル(174)

およびその15-エピ体(175)



16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(1.77 g, 3.99 mmol)をメタノール(100 ml)に溶かし、三塩化セリウム・七水和物(1.49 g, 3.99 mmol)を加えて溶かし、氷冷下撹拌している中へ水素化ホウ素ナトリウム(61 mg, 1.60 mmol)を加えて30分間撹拌した。この反応混合物へ炭酸水素ナ

イ(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン-2/1)で精製すると初めに低極性の16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(673.8 mg, 1.67 mmol)が4.38%の収率で得られ、続いて高極性の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(655.5 mg, 1.62 mmol)が4.26%の収率で得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 117.5-118.2 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル/シクロヘキサン-2/1から再結晶)

IR(KBr法): 3310, 2970, 2940, 2880,

1770, 1620, 1600, 1490,
1470, 1440, 1435, 1380,
1360, 1310, 1300, 1260,
1250, 1220, 1200, 1190,
1170, 1120, 1090, 1040,
1020, 1000, 980, 970,
950, 860, 840, 790, 760,
730, 720, 690 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3): 0.87-0.94(9H, m); 1.19-1.34(4H, m); 1.87(1H, 幅広い); 2.45(1H, ddd, $J=5.0, 8.0, 13.7\text{Hz}$); 2.47(1H, q, $J=8.0\text{Hz}$); 2.5(1H, 幅広い); 2.66(1H, dt, $J=7.0, 13.7\text{Hz}$); 3.47(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$); 3.79(3H, s); 3.84(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$); 3.93(1H, m); 4.73(2H, s); 5.20(1H, ddd, $J=5.0, 7.0, 8.0\text{Hz}$); 5.66(2H, m); 6.71-6.79(3H, m)

870, 860, 830, 780, 760,
720, 700, 610 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3): 0.88-0.93(9H, m); 1.20-1.36(4H, m); 1.53(1H, 幅広い); 1.76(1H, 幅広い); 2.09(1H, ddd, $J=4.9, 8.0, 13.5\text{Hz}$); 2.55(1H, q, $J=8.0\text{Hz}$); 2.64(1H, dt, $J=7.0, 13.5\text{Hz}$); 3.53(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$); 3.79(3H, s); 3.89(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$); 3.97(1H, m); 4.73(2H, s); 5.23(1H, ddd, $J=4.9, 7.0, 8.0\text{Hz}$); 5.66-5.77(2H, m); 6.72-6.84(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 404 (M^+)

元素分析:

計算値($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6$ として)	実測値
C: 68.29	C: 68.24
H: 7.97	H: 8.02

MASS(EI法, m/e): 404 (M^+)

元素分析

計算値($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6$ として) 実測値

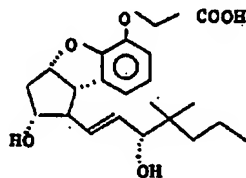
C: 68.29	C: 68.27
H: 7.97	H: 8.09

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 88.8~89.5°C (酢酸エチル/シクロヘキサン-2/1から再結晶)

IR(KBr法): 3310, 2960, 2940, 2890, 2870, 1760, 1740, 1620, 1590, 1490, 1460, 1440, 1430, 1370, 1350, 1310, 1300, 1280, 1260, 1220, 1200, 1190, 1150, 1120, 1100, 1070, 1030, 1020, 990, 980, 960, 950, 880.

実施例 17

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (176)



176

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(308mg, 0.762 mmol)をメタノール(70ml)に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(6.1ml, 6.10 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で15時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加えて

特開昭62-265279 (181)

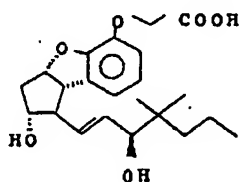
pH 4 とした後濃縮し、残渣に水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (15 ml × 3) で抽出した。有機層をあわせて水 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると 16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (297 mg, 0.761 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 99.0 ~ 100.2 °C (酢酸エチル/シクロヘキサン=3/1 より再結晶)

IR (KBr法): 3430, 3360, 3230, 2960, 2920, 2870, 1760, 1750, 1680, 1620, 1590, 1490, 1460, 1430, 1360, 1300, 1250, 1210, 1180, 1160, 1120, 1090, 1080, 1060, 1030, 1000, 980, 960.

実施例 18

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (177)



177

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル (308 mg, 0.762 mmol) をメタノール (70 ml) に溶かし、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (6.1 ml, 6.10 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物に

950, 920, 900, 880, 860, 830, 800, 780, 720, 690, 680.540 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.86-0.93 (9H, m); 1.18-1.31 (4H, m); 2.02 (1H, ddd, J=4.9, 7.7, 13.7 Hz); 2.46 (1H, q, J=7.7 Hz); 2.61 (1H, dt, J=7.7, 13.7 Hz); 3.04 (2H, 幅広い s); 3.46 (1H, t, J=7.7 Hz); 3.84 (1H, d, J=6.8 Hz); 3.93 (1H, q, J=7.7 Hz); 4.86 (1H, d, J=16.6 Hz); 4.73 (1H, d, J=16.6 Hz); 5.18 (1H, m); 5.57-5.68 (2H, m); 6.73-6.78 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 390 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C ₂₂ H ₃₀ O ₆ , M ⁺)	390.2042
実測値 (M ⁺)	390.2041

1 規定塩酸を加えて pH 4 とした後濃縮し、残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (15 ml × 3) で抽出した。有機層をあわせて水 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると 16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (293 mg, 0.751 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. -88.0 ~ -88.9 °C (酢酸エチル/シクロヘキサン=3/1 より再結晶)

IR (KBr法): 3320, 2960, 2940, 2870, 1750, 1730, 1620, 1590, 1480, 1460, 1440, 1380, 1360, 1320, 1250, 1220, 1190, 1170, 1100, 1040, 1010, 990, 970, 950.

22.20, 890, 960, 930,

900, 830, 760, 720, 660,

610, 550 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.86-0.92(9H, m); 1.19-1.32(5H, m); 2.05(1H, m); 2.49-2.59(2H, m); 3.50(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$); 3.87(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$); 3.96(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$); 3.8-4.0(1H, 幅広い s); 4.65(1H, d, $J=16.40\text{Hz}$); 4.71(1H, d, $J=16.40\text{Hz}$); 5.20(1H, m); 5.63-5.73(2H, m); 6.71-6.82(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 390 (M^+)

高分解能マスペクトル

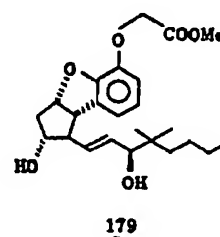
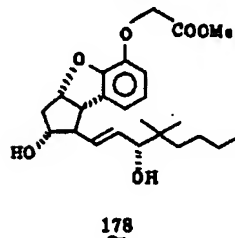
計算値($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$, M^+) 390.2042実測値(M^+) 390.2018

(6.8.1 mg , 1.80 mmol)を加えた。-10℃で1.0分間撹拌した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、蒸留した。残渣に酢酸エチルを加え、沈殿を濾過し、沈殿物を酢酸エチルで3回洗い、母液を合わせて水、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると6.9.9 mg の油状物が得られた。

次に、この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール(15 ml)に溶かし、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(5.2.2規定, 0.14 ml , 0.750 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をメルク社ローパーカラム(シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=5:1)で分離精製すると、低極性の留分として白色結晶の16.16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テ

実施例19

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂メチルエステル(178)およびその15-エビ体(179)



16, 16-ジメチル-15-オキサ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(6.9.0 mg , 1.50 mmol)をメタノール(30 ml)に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(8.3.8 mg , 2.25 mmol)を加えて-10℃に冷却し、水酸化ホウ素ナトリウム

ラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂メチルエステル(2.6.2 mg , 0.63 mmol , 収率4.1.8%)および高極性の留分として白色結晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂メチルエステル(2.4.8 mg , 0.59 mmol , 収率3.9.6%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 119-120℃(酢酸エチルから再結晶)

IR(KBr法): 3300, 2950, 2900, 2850, 1760, 1740, 1660, 1610, 1580, 1480, 1460, 1430, 1370, 1290, 1210, 1190, 1180, 1160, 1115, 1070.

1030, 1010, 990, 970, 960,

940, 880, 860, 830, 780,

750, 720, 710, 680, 270 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.87 (3H, s); 0.90(3H, s); 0.92 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$);

1.2-1.4 (6H, m); 1.8-1.9 (1H,

m); 2.05 (1H, ddd, $J=5.4, 8.8,$

13.6Hz); 2.3-2.4 (1H, m);

2.48 (1H, q, $J=8.5\text{Hz}$); 2.66(1H, dt, $J=7.0, 13.6\text{Hz}$);3.47 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$); 3.79

(3H, s); 3.8-3.85 (1H, m);

3.9-4.0 (1H, m); 4.73 (2H, s);

5.21 (1H, ddd, $J=5.4, 7.0, 8.5$

Hz); 5.6-5.75 (2H, m); 6.7-

6.8 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 418 (M^+)

Hz); 1.2-1.4 (6H, m); 1.52

(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$); 1.76 (1H,d, $J=4.5\text{Hz}$); 2.09 (1H, ddd, $J=4.9, 8.3, 13.7\text{Hz}$); 2.55 (1H,q, $J=8.2\text{Hz}$); 2.64 (1H, dt, $J=7.0, 13.7\text{Hz}$); 3.53 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$); 3.79 (3H, s); 3.85

-3.9 (1H, m); 3.9-4.0 (1H, m);

4.73 (2H, s); 5.23 (1H, ddd,

 $J=4.9, 7.0, 8.2\text{Hz}$); 5.67 (1H,dd, $J=8.2\text{Hz}, 15.4\text{Hz}$); 5.74(1H, dd, $J=5.6, 15.4\text{Hz}$);6.73 (1H, dd, $J=1.5, 7.4\text{Hz}$);6.77 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$); 6.83

(1H, m)

MASS(EI法, m/e): 418 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ として) 実測値

C: 68.87

C: 68.55

H: 8.19

H: 8.22

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6,

7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-

m-フェニレン PGI_2 メチルエステルm.p. 80-81 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル/ヘキサンか
ら再結晶)

IR(KBr法): 3330, 2950, 2930, 2870,

1760, 1735, 1620, 1590,

1490, 1460, 1370, 1340,

1300, 1270, 1260, 1220,

1200, 1120, 1030, 1020,

990, 960, 890, 860, 760,

720, 610 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.87 (3H, s); 0.90(3H, s); 0.91 (3H, t, $J=6.8$

元素分析

計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ として) 実測値

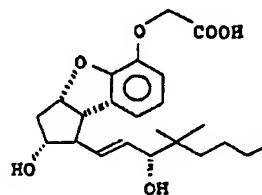
C: 68.87

C: 68.53

H: 8.19

H: 8.17

実施例 20

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
ラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェ
ニレン PGI_2 (180)

180

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
ラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェ
ニレン PGI_2 メチルエステル (156 mg , 0.37

特開昭62-265279 (184)

mmol) をメタノール (1.5 ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml, 2 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水 (1.5 ml) を加え、1規定塩酸にて pH=4 とし、酢酸エテルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると142 mg の粗結晶が得られた。この粗結晶をベンゼンで再結晶すると白色結晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ (115 mg, 0.28 mmol) が76.9%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 119.5 - 120.5 °C

IR (KBr法) : 3350, 2950, 2920, 2860, 1740, 1620, 1590, 1480, 1460, 1430, 1360, 1290, 1250, 1220, 1190, 1160,

MASS (EI法, m/e) : 404 (M⁺)

元素分析

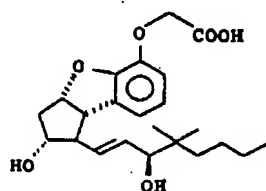
計算値 (C₂₃H₃₂O₆として) 実測値

C : 68.29 C : 68.08

H : 7.97 H : 8.00

実施例 21

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ (181)



181

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ メチルエステル (161

1120, 1030, 1010, 1000,

980, 950, 900, 860, 830,

790, 760, 730 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 0.87 (3H, s); 0.90

(3H, s); 0.92 (3H, t, J=6.8

Hz); 1.2-1.4 (6H, m); 2.04 (1H,

ddd, J=5.0, 7.9, 13.7 Hz); 2.51

(1H, q, J=7.9 Hz); 2.61 (1H,

ddd, J=6.2, 7.3, 13.7 Hz);

3.49 (1H, t, J=7.9 Hz); 3.8-4.2

(2H, m); 3.85 (1H, d, J=6.4 Hz);

3.96 (1H, dt, J=6.2, 7.9 Hz);

4.69 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.73

(1H, d, J=16.1 Hz); 5.21 (1H,

ddd, J=5.0, 7.3, 7.9 Hz); 5.63 (1H,

dd, J=7.9, 15.2 Hz); 5.69 (1H,

dd, J=6.4, 15.2 Hz); 6.75-6.85

(3H, m)

mg, 0.39 mmol) をメタノール (1.5 ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml, 2 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水 (1.5 ml) を加え、1規定塩酸にて pH=4 とし、酢酸エテルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると138 mg の粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エテル/ヘキサンで再結晶すると白色結晶の16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ (138 mg, 0.34 mmol) が87.6%の収率で得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 83 - 85 °C

IR (KBr法) : 3350, 2960, 2940, 1750,

1730, 1620, 1590, 1490,

1460, 1360, 1190, 1110,

1060, 970, 870, 760, 730 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.86 (3H, s); 0.90(3H, s); 0.91 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$);

1.2-1.4 (6H, m); 2.06 (1H, ddd,

 $J=4.9, 7.8, 13.7\text{Hz}$); 2.5-2.65(2H, m); 3.52 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$);

3.7-4.1 (2H, m); 3.88 (1H, d,

 $J=4.9\text{Hz}$); 3.97 (1H, q, $J=7.8$ Hz); 4.68 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$);4.73 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$); 5.15-

5.25 (1H, m); 5.6-5.75 (2H, m);

6.7-6.9 (3H, m)

MS(EI法, m/e): 404 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4$ として) 実測値

C: 68.29 C: 68.21

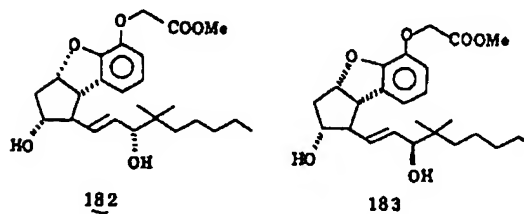
H: 7.97 H: 7.97

トリウム (87.8 mg, 2.08 mmol) を加えて30分間攪拌した後、水 (150 ml) を加えて10分間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて吸い出し、沈殿を酢酸エチル (200 ml) で洗い、ろ液を蒸留した後、残渣を酢酸エチル (80 ml \times 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (250 ml)、飽和食塩水 (250 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (40 g) で乾燥した後蒸留すると1.6632 gの油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン (10 ml \times 2) で共沸した後無水メタノール (30 ml) を加えて溶かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド (0.03 ml, 0.174 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 ml) を加え、濃縮した後残渣に水 (15 ml) を加え酢酸エチル (15 ml \times 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (50 ml)、飽和塩化ナトリウム (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (20 g) で乾

実施例 22

16, 16-ジメチル-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- m -フェニレン PGI_2 メチルエステル (182) およびその15-エピ体 (183)



16, 16-ジメチル-20 α -ホモ-15-オキサ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- m -フェニレン PGI_2 メチルエステル, 11-アセタート (1.6426 g, 3.48 mmol) をメタノール (150 ml) に溶かし、三塩化セリウム \cdot 7水和物 (1.30 g, 3.48 mmol) を加えて溶かし、氷冷下水酸化ホウ素ナ

トリウム (87.8 mg, 2.08 mmol) を加えて30分間攪拌した後、水 (150 ml) を加えて10分間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて吸い出し、沈殿を酢酸エチル (200 ml) で洗い、ろ液を蒸留した後、残渣を酢酸エチル (80 ml \times 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (250 ml)、飽和食塩水 (250 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (40 g) で乾燥した後蒸留すると1.6632 gの油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=2:1) で精製すると、始めに低極性の16, 16-ジメチル-15-エピ-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- m -フェニレン PGI_2 メチルエステル (654.2 mg, 1.51 mmol) が43%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン (2:1) で再結晶すると無色針状晶が得られた。続いて高極性の留分から16, 16-ジメチル-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- m -フェニレン PGI_2 メチルエステル (737.0 mg, 1.71 mmol) が49%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン (2:1) で再結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータより確認した。

16, 16-ジメチル-20α-ホモ-2, 5,
6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-イン
タ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 105~106°C

IR(KBr法): 3330, 2950, 2920, 2855,

1760, 1619, 1590, 1482,

1462, 1432, 1372, 1295,

1219, 1210, 1190, 1179,

1161, 1118, 1088, 1067,

1029, 998, 974, 948, 892,

860, 830, 785, 765, 728,

710, 680, 607cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.84-0.93(3H, m);

0.87(3H, s); 0.90(3H, s);

1.13-1.40(8H, m); 1.5-1.9(2H,

幅広い s); 2.04-2.10(1H, m);

2.47-2.53(1H, m); 2.62-2.69

(1H, m); 3.49(1H, t, J=8.3Hz);

1.161, 1.111, 1.064, 1.030,

1.003, 0.981, 0.948, 0.864, 0.802,

761, 723, 605cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.89-0.92(3H, m);

0.87(3H, s); 0.91(3H, s);

1.20-1.38(8H, m); 1.5-1.8

(2H, 幅広い s); 2.05-2.13(1H,

m); 2.53-2.60(1H, m); 2.60-

2.68(1H, m); 3.53(1H, t, J=

8.3Hz); 3.87-3.91(1H, m);

3.79(3H, s); 3.94-4.01(1H,

m); 4.73(2H, s); 5.21-5.28

(1H, m); 5.64-5.78(2H, m),

6.71-6.86(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 432(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₅H₃₄O₆, M⁺) 432.2512

実測値(M⁺) 432.2488

3.79(3H, s); 3.85(1H, d, J=

6.35Hz); 3.92-3.98(1H, m);

4.73(2H, s); 5.18-5.28(1H,

m); 5.62-5.79(2H, m); 6.70-

6.84(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 432(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₅H₃₄O₆, M⁺) 432.2512

実測値(M⁺) 432.2503

16, 16-ジメチル-15-エポ-20α-ホ

モ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-

4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエ

ステル

m.p. 95~96°C

IR(KBr法): 3480, 2950, 2925, 2852,

2802, 1701, 1614, 1583,

1483, 1462, 1428, 1381,

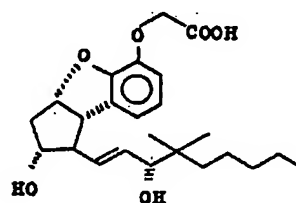
1323, 1280, 1263, 1194,

実施例 23

16, 16-ジメチル-20α-ホモ-2, 5,

6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-イン

タ-*m*-フェニレンPGI₂ (184)



184

16, 16-ジメチル-20α-ホモ-2, 5,

6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-イン

タ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル (1089

mg, 0.25 mmol) をメタノール (15 ml) に溶

かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.75 ml,

0.75 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で一

夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸 (0.75 ml)

特開昭62-265279 (187)

を加え、濃縮した後残渣に水 (10 ml)、1 規定塩酸 (0.1 ml) を加え、酢酸エチル (10 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (10 g) で乾燥した後濃縮すると 1, 6 - ジメチル - 2, 0 - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PQI_2 (103.9 mg, 0.25 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン (3:1) から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 65~66℃

IR(KBr法): 3400(3655~2290), 2950.

2925, 2855, 1741, 1618,

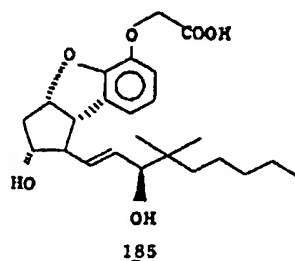
1589, 1481, 1460, 1430.

1380, 1290, 1245, 1183.

1112, 1085, 1068, 1028.

实施例 24

18, 16 - ジメチル - 15 - エピ - 20 a -
ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ
- 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI, (185)



16, 16-ジメチル-15-エビ-20a-
ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ
-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチル
エステル(10.31g, 0.24mmol)をメタノ
ール(15ml)に溶かし、1規定水酸化ナトリウ
ム水溶液(0.72ml, 0.72mmol)を加え、プ
ルゴン気流下で室温で一晩撹拌した。反応混合物に

974, 950, 860, 760, 728 cm^{-1}
NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.88-0.93 (3H, m);
0.86 (3H, s); 0.91 (3H, s);
1.15-1.38 (8H, m); 2.00-2.10
(1H, m); 2.43-2.54 (1H, m);
2.60-2.70 (1H, m); 3.46-3.53
(1H, m); 3.83-3.87 (1H, m);
3.93-3.98 (1H, m); 3.7-4.5
(3H, 複広い s); 4.69 (1H, d,
 $J=16.6\text{Hz}$); 4.75 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$); 5.18-5.30 (1H, m); 5.60-
5.79 (2H, m); 6.73-6.85 (3H, m)

MASS(EI 法、 m/e): 418 (M^+)

高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{25}H_{34}O_4, M^+$) 418.2355

突觸值 (M^+) 418.2372

1 規定塩酸 (0.72 ml) を加え、濃縮した後残渣に水 (10 ml)、1 規定塩酸 (0.1 ml) を加え、酢酸エチル (10 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (10 g) で乾燥した後濃縮すると 16, 16-ジメチル-15-エビ-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン PGI_2 (100.1 mg, 0.24 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン (5:3) から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m. p. 72~72.5℃

IR(KBr 法): 3460(3700~2100), 2920.

2851.1683, 1615.1588,

1483.1462.1428.1380.

1345, 1281, 1263, 1198,

1162, 1111, 1069, 1028,

978, 945, 860, 798, 761,

723 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.89-0.94 (3H, m);

0.87 (3H, s); 0.90 (3H, s);

1.16-1.37 (8H, m); 2.02-2.12

(1H, m); 2.50-2.66 (2H, m);

3.48-3.57 (1H, m); 3.86-3.90

(1H, m); 3.95-4.03 (1H, m);

3.2-4.5 (3H, 超広い s); 4.69 (1H,

d, $J=16.6\text{Hz}$); 4.74 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$); 5.18-5.26 (1H, m);

5.62-5.77 (2H, m); 6.73-6.87

(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 418 (M^+)

高分解能マスマスペクトル

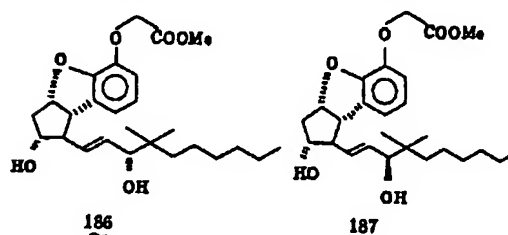
計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6, M^+$) 418.2355実測値 (M^+) 418.2332

の混合溶液を -10°C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(4.83g, 1.3 mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間撹拌した。この反応溶液を 0°C にもどし、飽和炭酸水素ナトリウム(15ml)を加え、伊過後、伊液を濃縮した。濃縮残渣に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml \times 2回)で抽出し、水(20ml \times 1回)及び飽和食塩水(20ml \times 1回)で洗い、無水炭酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物(1.56g)が得られた。

次にこの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノールに溶かし、撹拌しながらナトリウムメトキシド(5.22N, 0.15ml, 0.79 mmol)を加え、室温で2.5時間撹拌した。この反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮後水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml \times 2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml \times 1回)及び飽和食塩水(20ml \times 1回)で洗い、無水炭酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメルク社のローバークラム

実施例25

16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(186)とその15-エピ体(187)



16, 16-ジメチル-15-オキシ-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(1.58g, 3.25 mmol)をメタノール(100ml)に溶かし、撹拌しながら三塩化セリウム・7水和物(1.46g, 3.9 mmol)を加えて溶かした。こ

(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキササン=2/1)で分離精製すると、低極性の留分の16, 16-ジメチル-15-エピ-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(収量602mg, 1.35 mmol, 収率42.5%)及び高極性の留分の16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(収量642mg, 1.44 mmol, 収率45.3%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認された。

16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 91.8 $^\circ\text{C}$ ~92.5 $^\circ\text{C}$ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/
n-ヘキササン, 1/1)

IR(KBr法): 3360, 3300, 2950, 2910,

2850, 1760, 1620, 1590,

1485, 1460, 1435, 1370,

1290, 1205, 1185, 1170,

1140, 1110, 1080, 1070,

1025, 990, 970, 945, 910,

885, 870, 820, 775, 750,

720, 670 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.86 (3H, s); 0.9 (3H,

o); 0.8-1.0 (3H, m); 1.15-1.4

(10H, m); 1.85-1.95 (1H, m);

2.0-2.1 (1H, m); 2.46 (1H, q,

 $J=8.3\text{Hz}$); 2.4-2.6 (1H, m); 2.6

-2.7 (1H, m); 3.46 (1H, t,

 $J=8.3\text{Hz}$); 3.79 (3H, s); 3.84(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$); 3.85-4.0

(1H, m); 4.72 (2H, s); 5.15-

5.3 (1H, m); 5.5-5.8 (2H, m);

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.87 (3H, s); 0.90

(3H, o); 0.8-0.9 (3H, m); 1.15

-1.4 (10H, m); 1.45-1.55 (1H,

m); 1.7-1.8 (1H, m); 2.0-2.15

(1H, m); 2.55 (1H, q, $J=8.0\text{Hz}$);

2.6-2.7 (1H, m); 3.53 (1H, t,

 $J=8.0\text{Hz}$); 3.85-4.05 (2H, m);

3.79 (3H, s); 4.73 (2H, s); 5.2

-5.3 (1H, m); 5.6-5.8 (2H, m);

6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 466 (M^+)

元素分析値

計算値($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ として) 実測値

C (例) 69.93 70.22

H (例) 8.58 8.52

実施例26

16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホ
モ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-

6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 446 (M^+)

元素分析値

計算値($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_6$ として) 実測値

C (例) 69.93 70.11

H (例) 8.58 8.56

16, 16-ジメチル-15-エピ-20a, 20b

-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オ

キサ-4, 8-インタ- m -フェニレンPGI₂メ

チルエステル

m.p. 79.8~80.5 $^{\circ}\text{C}$ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ n -

ヘキサン, 3/2)

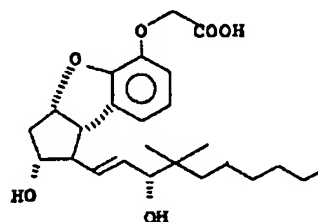
IR(KBr法): 3350, 2960, 2920, 2860,

1750, 1730, 1610, 1585,

1480, 1455, 1370, 1300,

1270, 1260, 1210, 1190,

1110, 1060, 1020, 980,

960, 880, 850, 755, 720 cm^{-1} 4, 8-インタ- m -フェニレンPGI₂ (188)

188

16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホ

モ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-

4, 8-インタ- m -フェニレンPGI₂メチルエ

ステル(300mg, 0.67mmol)をメタノール

に溶かし、氷冷下で1規定水酸化ナトリウム水溶

液(5.15ml, 5.15mmol)を攪拌しながら加

え、室温で1時間攪拌した。この反応溶液に氷冷

下で1規定塩酸を加えて中和した後濃縮した。濃

縮残渣に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50

ml \times 2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml

×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状の
16, 16-ジメチル-20a, 20b-ジホモ
-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4,
8-インタ-*m*-フエニレン PGI₂ が得られた
(収量253mg, 収率91%)。この構造は以下
のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3380, 2960, 2930, 2860,

1730, 1610, 1585, 1480,

1450, 1430, 1355, 1280,

1250, 1180, 1110, 1020,

970, 940, 880, 850, 820,

750, 720 cm⁻¹

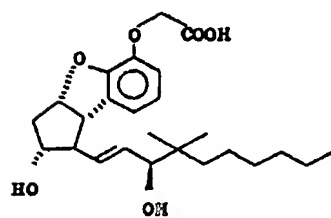
NMR(400MHz, DMSO, δ): 0.79(3H, s); 0.813

(3H, s); 0.85(3H, t, J=6.6

Hz); 1.1-1.4(10H, m); 1.65-

1.75(1H, m); 2.15-2.25(1H,

m); 2.4-2.6(1H, m); 3.42(1H,



189

16, 16-ジメチル-15-エピ-20a,
20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-
4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレン
PGI₂ メチルエステル(300mg, 0.644 mmol)
をメタノール(40 ml)に溶かし、水冷下攪拌し
ながら1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.2 ml,
5.2 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。こ
の反応溶液に水冷下で1規定塩酸を加えて中和し
た後濃縮した。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、
酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、水(20
ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗

い, J=9.0 Hz); 3.6-3.8(2H, m);

4.5-4.6(1H, m); 4.64(2H, s);

4.7-4.85(1H, m); 5.0-5.15(1H,

m); 5.54(1H, dd, J=7.1, 1.64

Hz); 5.63(1H, dd, J=6.1, 1.54

Hz); 6.65-6.8(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 432(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₈H₃₆O₄, M⁺) 432.2611

実測値(M⁺) 432.2505

実施例 27

16, 16-ジメチル-15-エピ-20a,

20b-ジホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-

4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレン

PGI₂ (189)

い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮
残渣を酢酸エチル(2 ml)と*n*-ヘキサン(1 ml)
で再結晶すると白色結晶の16, 16-ジメチル
-15-エピ-20a, 20b-ジホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
タ-*m*-フエニレン PGI₂ が得られた(収量271
mg, 0.63 mmol, 収率97.4%)。この構造は
以下のデータにより確認した。

m.p. 68.9~70.8℃(再結晶溶媒: 酢酸エチル/*n*-

ヘキサン, 2/1)

IR(KBr法): 3400, 2940, 2905, 2850,

1720, 1610, 1590, 1480,

1455, 1430, 1370, 1280,

1240, 1185, 1160, 1105,

1020, 970, 940, 885, 850,

820, 790, 755, 715, 680 cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO, δ): 0.85(3H, s); 0.88

(3H, s); 0.8-1.0(3H, m);

1.15-1.4 (10H, m); 1.9-2.1 (1H, m); 2.4-2.5 (1H, m); 2.55-2.65 (1H, m); 3.43 (1H, t, J=8.3 Hz); 3.83 (1H, d, J=6.8 Hz); 3.85-3.95 (1H, m); 4.0-4.5 (2H, m); 4.63 (1H, d, J=15.6 Hz); 4.72 (1H, d, J=15.6 Hz); 5.1-5.2 (1H, m); 5.5-5.7 (2H, m); 6.6-6.9 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 432 (M⁺)

元素分析値

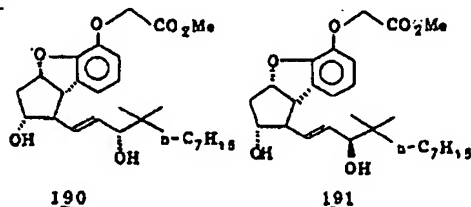
	計算値 (C ₂₃ H ₃₄ O ₆ として)	実測値
C (%)	69.42	69.73
H (%)	8.39	8.28

(以下余白)

-10℃で攪拌している中に水酸化ナトリウム (10.21 g, 2.70 mmol) を加えて30分間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、溶液を留去した後沈殿をハイフラスカーセルでろ過し、そのろ液を酢酸エチル (50 ml × 4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。ベンゼン共沸 (20 ml × 3)、減圧により乾燥した後、無水メタノール (40 ml) に溶かし、ナトリウム-メトキシド (5.22 規定, 0.03 ml, 0.157 mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸を加えてpH 7とし、濃縮した後水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル;

実施例 28

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (190) およびその15-エピ体 (191)



16, 16-ジメチル-15-オキサ-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセテート (1.3478 g, 2.69 mmol) をメタノール (50 ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (1.00 g, 2.69 mmol) を加えて溶かし、

酢酸エチル/シクロヘキサン=2:1) で分離精製すると、低極性の留分として16, 16-ジメチル-15-エピ-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (0.3535 g, 0.767 mmol, 収率28.5%) 及び高極性の留分として16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (0.3651 g, 0.793 mmol, 収率29.5%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認された。

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 72~74℃ (酢酸エチルとシクロヘキサン

から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3340, 2950, 2923, 2855,

1761, 1615, 1598, 1486,

1463, 1373, 1291, 1207,

1189, 1187, 1161, 1116,

1081, 1069, 1029, 994,

972, 948, 890, 860, 830,

780, 754, 722, 678, 603 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.83-0.95(9H, m);

1.18-1.39(12H, m); 1.88-2.11

(3H, m); 2.44-2.52(1H, m);

2.62-2.72(1H, m); 3.47(1H,

t, $J=8.79\text{Hz}$); 3.79(3H, s);3.84(1H, d, $J=6.35\text{Hz}$); 3.89-

3.99(1H, m); 4.73(2H, s);

5.17-5.24(1H, m); 5.58-5.74

(2H, m); 6.70-6.84(3H, m)

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.83-0.94(9H, m);

1.17-1.37(12H, m); 1.61

(2H, 幅広い s); 2.04-2.13(1H,

m); 2.52-2.59(1H, m); 2.59-

2.68(1H, m); 3.53(1H, t, $J=$

8.30Hz); 3.79(3H, s); 3.89

(1H, d, $J=5.37\text{Hz}$); 3.93-4.01(1H, m); $\frac{4.93(2\text{H}, \text{e})}{4.93(2\text{H}, \text{e})}$ 4.93-5.27(4H, m);

(1H, m); 5.64-5.78(2H, m);

6.71-6.85(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 460(M^+)

高分解能マスペクトル

計算値($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6, M^+$) 460.2824実測値(M^+) 460.2819

実施例29

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c

-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-

オキサ-4, 8-インタ- m -フェニレンPGI₂

(192)

MASS(EI法, m/e): 460(M^+)

高分解能マスペクトル

計算値($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6, M^+$) 460.2824実測値(M^+) 460.2802

16, 16-ジメチル-15-エビ-20a,

20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テ

トラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- m -フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 102~103℃(酢酸エチルとシクロヘキサン

から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3485, 2950, 2915, 2850,

2800, 1696, 1617, 1586,

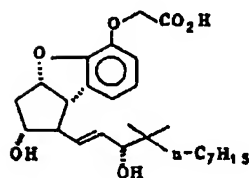
1479, 1459, 1429, 1392,

1379, 1324, 1300, 1280,

1265, 1195, 1163, 1110,

1067, 1033, 1004, 983,

947, 865, 798, 739, 722,

609 cm^{-1} 

192

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c

-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-

オキサ-4, 8-インタ- m -フェニレンPGI₂

メチルエステル(118.5mg, 0.257mmol)

をメタノール(20ml)に溶かし、水酸化ナトリ

ウム水溶液(1規定, 0.77ml, 0.772mmol)

を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混

合物に塩酸(1規定)を加えてpH2とした後メタ

ノールを留去し、水(10ml)を加えて酢酸エチ

ル(20ml×4)で抽出した。ついで酢酸エチル

層を水(20ml)および飽和食塩水(20ml)で

洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂が単一生成物として111.1%得られた(収率96.8%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 61.5~62.5℃(酢酸エチルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3400, 2925, 2860, 1741, 1623, 1593, 1588, 1565, 1538, 1295, 1245, 1189, 1110, 1070, 1028, 972, 942, 883, 858, 830, 760, 728cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃+CD₃SCD₃, δ): 0.80-1.06 (9H, m); 1.10-1.40 (12H, m); 1.98-2.11 (1H, m); 2.40-3.55 (5H, 幅広いm); 3.85 (1H, d,

16, 16-ジメチル-15-エビ-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(119.9%, 0.260mmol)をメタノール(2.0ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定, 0.78ml, 0.781mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸(1規定)を加えてpH2にした後メタノールを留去し、水(10ml)を加えて酢酸エチル(20ml×4)で抽出した。ついで酢酸エチル層を水(20ml)および飽和食塩水(20ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると16, 16-ジメチル-15-エビ-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂が単一生成物として116.1%得られた(収率100%)。この構造は以下のデータにより確認した。

J=5.86Hz); 3.88-4.02 (1H, m); 4.64-4.79 (2H, m); 5.15-5.32 (1H, m); 5.55-5.72 (2H, m); 6.70-6.87 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 446 (M⁺)

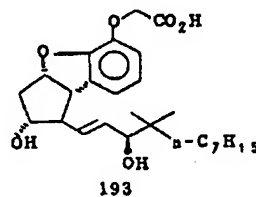
高分解能マスマスペクトル

計算値(C₂₆H₃₈O₆, M⁺) 446.2668

実測値(M⁺) 446.2672

実施例30

16, 16-ジメチル-15-エビ-20a, 20b, 20c-トリホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂ (193)



m.p. 69.5~71.0℃(酢酸エチルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3470, 2955, 2920, 2850, 2805, 1687, 1617, 1592, 1487, 1462, 1432, 1382, 1352, 1307, 1280, 1262, 1205, 1163, 1112, 1073, 1029, 980, 949, 860, 795, 760, 724cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃+CD₃SCD₃, δ): 0.82-0.96 (9H, m); 1.18-1.38 (12H, m); 1.99-2.08 (1H, m); 2.43-2.51 (1H, m); 2.55-2.68 (1H, m); 3.44-3.51 (1H, m); 3.57-4.30 (4H, 幅広いm); 4.62-4.72 (2H, m); 5.14-5.21 (1H, m); 5.68-5.78 (2H, m); 6.68-6.74 (3H, m)

MASS(EI 法、 m/e): 44.6 (M^+)

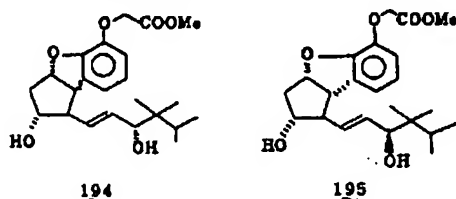
高分解能マスマスベクトル

計算値 ($C_{24}H_{30}O_4, M^+$) 446.2669

與測值 (M^+)	446.2658
---------------	----------

实施例 31

16, 16, 17 - トリメタル - 2, 5, 6,
7, 19, 20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8
- インタ - m - フェニレン PGI₂ メタル エステル
(194) およびその 15 - エピ体 (195)



16, 16, 17 - トリメタル - 15 - オキソ
- 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノル - 4
- オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
メタルエステル, 11 - アセテート (1.6428g)

加え、濃縮した後、残渣に水 (15 ml) を加え、酢酸エチル (15 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (45 ml)、飽和食塩水 (45 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (15 g) で乾燥した後濃縮すると、1.5701 g の油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサノール = 2:1) で精製すると、始めに低極性の 16, 16, 17-トリメチル-15-エポ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノール-4-オキサ-4, 8-イソ-*m*-フェニレン PG₁₂ メチルエステル (541.3 mg, 1.34 mmol) が 43% の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサノール (1:1) で再結晶すると無色針状晶が得られた。総じて高極性の留分から 16, 16, 17-トリメチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノール-4-オキサ-4, 8-イソ-*m*-フェニレン PG₁₂ メチルエステル (655.5 mg, 1.62 mmol) が 44%

3.70 mmol) をメタノール (100 ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (1.3785 g、3.70 mmol) を加えて溶かし、氷冷下攪拌している中へ水酸化ホウ素ナトリウム (11.34 mg、3.00 mmol) を加えて 45 分間攪拌した後、水 (50 ml) を加え、10 分間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、セライトを用いて吸引ろ過し、酢酸エチル (200 ml) で洗い、ろ液を再び濃縮し、残渣を酢酸エチル (40 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (30 g) で乾燥した後濃縮すると、1.6432 g の油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン(10 ml×2)で共沸した後、無水メタノール(25 ml)を加えて静かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.018 ml、0.93 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で一夜攪拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml)を

の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン(1:1)で再結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータより確認した。

16, 16, 17-トリメタル-2, 5, 6, 7,
19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-
インタ-m-フエニレンPGI₂メタルエステル
m.p. 100~100.5°C

IR(KBr 法) : 3330, 2953, 1759, 1605, 1584, 1480, 1459, 1433, 1365, 1285, 1206, 1186, 1155, 1118, 1085, 1063, 1024, 1005, 985, 969, 943, 891, 859, 825, 780, 751, 720, 680, 603 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDC₃, δ): 0.76(3H, s); 0.86
(3H, s); 0.87(3H, d, J=6.84
Hz); 0.90(3H, d, J=6.84 Hz);

1.6-1.7 (1H, 幅広い s); 1.69-1.80 (1H, m); 2.02-2.12 (1H, m); 2.2-2.3 (1H, 幅広い s); 2.47-2.56 (1H, m); 2.62-2.72 (1H, m); 3.48 (1H, t, J=8.3Hz); 3.79 (3H, s); 3.91-4.00 (1H, m); 4.03-4.09 (1H, m); 4.73 (2H, s); 5.17-5.27 (1H, m); 5.62-5.78 (2H, m); 6.72-6.83 (3H, m)

MASS (EI 法、 m/z): 404 (M^+)

高分解能マスマスペクトル

計算値 ($C_{23}H_{17}O_4, M^+$) 404.2199

实测值 (M^+)	404.2194
---------------	----------

16, 18, 17-トリメチル-15-エビ-2,
5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキ
サ-4, 8-インダ-m-フェニレンPGI₂メチ
ルエステル

6.73-6.88 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 404 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{21}H_{12}O_4, M^+$) 404.2199

突刺值 (M^+)	404.2214
---------------	----------

(以下余白)

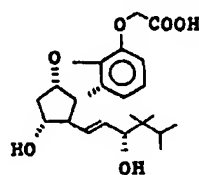
温度 83.5~84℃

IR(KBr 法) : 3325.2960, 1750.1732,
1616.1584, 1483.1460,
1366.1342, 1270.1223,
1195.1115, 1024.1012,
962.885, 861.841, 761,
722.699, 619 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.75 (3H, s), 0.86 (3H, d, J=6.84 Hz); 0.89 (3H, d, J=6.84 Hz); 0.87 (3H, s); 1.42-1.48 (1H, 複広い s); 1.57-1.63 (1H, 複広い s); 1.68-1.80 (1H, m); 2.06-2.15 (1H, m); 2.51-2.60 (1H, m); 2.60-2.70 (1H, m); 3.53 (1H, t, J=6.3 Hz); 3.79 (3H, s); 3.94-4.03 (1H, m); 4.08-4.12 (1H, m); 4.73 (2H, s); 5.20-5.28

實施例 3 2

16, 16, 17 - トリメチル - 2, 5, 6,
7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4,
8 - インタ - m - フェエレン FGI₂ (196)



196

16, 16, 17-トリメチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-
インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
(1.13.3 g, 0.28 mmol)をメタノール(15
ml)に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液
(0.84 ml, 0.84 mmol)を加え、アルゴン気流
下室温で2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩
酸(1 ml)を加え、濃縮した後残渣に水(15 ml)
を加えて酢酸エチル(15 ml × 3)で抽出した。

有機層を合わせて水(45 ml)、飽和食塩水(45 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 g)で乾燥した後濃縮すると16, 16, 17-トリメチル-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ (109.2 mg, 0.28 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン(3:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 136~138℃

IR (KBr法): 3350(3650~2125), 3030, 2952, 2880, 1738, 1612, 1597, 1480, 1459, 1430, 1360, 1283, 1224, 1193, 1151, 1106, 1064, 1026, 1007, 967, 947, 894, 856, 786, 763, 724, 604 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.75(3H, s); 0.85(3H, s); 0.86(3H, d, J=6.84 Hz); 0.89(3H, d, J=6.84 Hz); 1.67-1.76(1H, m); 2.01-2.08(1H, m); 2.43-2.52(1H, m); 2.58-2.66(1H, m); 3.46(1H, t, J=8.3 Hz); 3.5-4.1(3H, 幅広い s); 3.86-3.95(1H, m); 4.04(1H, d, J=6.35 Hz); 4.67(1H, d, J=16.6 Hz); 4.74(1H, d, J=16.6 Hz); 5.14-5.23(1H, m); 5.58-5.70(2H, m); 6.72-6.82(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 390(M⁺)

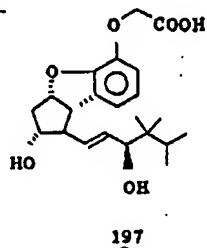
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₂H₃₀O₄, M⁺) 390.2042

実測値(M⁺) 390.2056

実施例 33

16, 18, 17-トリメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ (197)



16, 16, 17-トリメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ メチルエステル(115.3 mg, 0.29 mmol)をメタノール(15 ml)に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(0.86 ml, 0.86 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で2時間攪拌した。反

応混合物に1規定塩酸(1 ml)を加え、濃縮した後残渣に水(15 ml)を加えて、酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(45 ml)、飽和食塩水(45 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 g)で乾燥した後濃縮すると16, 17-トリメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ (111.0 mg, 0.29 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン(3:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 84~85.5℃

IR (液膜法): 3400(3680~2180), 2954, 1735, 1614, 1584, 1480, 1458, 1432, 1371, 1280, 1243, 1184, 1104, 1022, 966, 880, 785, 763, 715 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.75 (3H, s); 0.86

(3H, d, $J=6.83\text{ Hz}$); 0.89 (3H,

d, $J=6.83\text{ Hz}$); 0.85 (3H, s);

1.68-1.78 (1H, m); 2.03-2.13

(1H, m); 2.53-2.68 (2H, m);

3.50-3.58 (1H, m); 3.95-4.03

(1H, m); 3.2-4.1 (3H, 幅広い s);

4.08-4.11 (1H, m); 4.65-4.82

(2H, m); 5.21-5.28 (1H, m);

5.65-5.80 (2H, m); 6.73-6.89

(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 390 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4, M^+$) 390.2042

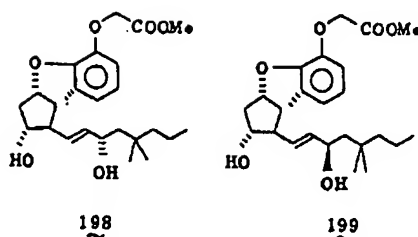
実測値 (M^+) 390.2034

実施例 34

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル (198) およびその 15-エピ体 (199)

せて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると 2.27 g の油状物が得られた。

次に、この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (50 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5.22 規定, 0.26 ml, 1.36 mmol) を加え、室温で 21 時間攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後水 (30 ml) を加え、酢酸エテル (80 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残液をメルク社ローバークラム (シリカゲル: 酢酸エテル/シクロヘキササン 4:1) で分留精製すると、低極性の留分として白色結晶の 17, 17-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル (708 mg, 1.69 mmol, 収率 39.8%) および高極性の留分として油状の 17, 17-ジ



17, 17-ジメチル-15-オキサ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル, 11-ペンゾアート (2.21 g, 4.25 mmol) をメタノール (80 ml) に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物 (2.06 g, 5.53 mmol) を加えて -30℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (96.5 mg, 2.55 mmol) をゆつくり加えた。-30℃ で 30 分間攪拌した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、濃縮した。残液に酢酸エテル (50 ml) を加えて伊過し、沈殿物を酢酸エテル (20 ml × 3) で洗い、伊液を合わ

メチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル (687 mg, 1.64 mmol, 収率 38.7%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル

IR (液膜法): 3350, 2950, 1760, 1660,

1620, 1590, 1480, 1460,

1440, 1360, 1300, 1220,

1190, 1100, 1030, 970, 890,

860, 830, 760, 730, 670 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90 (3H, t, $J=$

6.8 Hz); 0.949 (3H, s); 0.954

(3H, s); 1.2-1.25 (4H, m);

1.46 (1H, dd, $J=5.1, 1.43\text{ Hz}$);

1.51 (1H, dd, $J=6.8, 1.43\text{ Hz}$),

1.6-1.9 (2H, m); 2.05 (1H, ddd, $J=5.4, 8.8, 13.7$ Hz); 2.4-2.5 (1H, m); 2.63 (1H, ddd, $J=6.4, 7.3, 13.7$ Hz); 3.48 (1H, t, $J=8.8$ Hz); 3.79 (3H, s); 3.9-4.0 (1H, m); 4.25-4.35 (1H, m); 4.72 (2H, s); 5.20 (1H, ddd, $J=5.4, 7.3, 8.8$ Hz); 5.55-5.7 (2H, m); 6.7-6.75 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 418 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{34}O_6 \cdot M^+$) 418.2355

実測値 (M^+) 418.2360

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7-

7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-

m-フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 75-76°C (酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法): 3350, 2960, 2930, 1760,

1740, 1620, 1590, 1490,

1460, 1300, 1270, 1260,

1220, 1200, 1120, 1090,

1020, 980, 950, 890, 860,

760, 730 cm^{-1}

NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.90 (3H, t, $J=6.4$

Hz); 0.949 (3H, s); 0.954 (3H,

s); 1.2-1.3 (4H, m); 1.35-1.55

(3H, m); 1.65-1.75 (1H, m);

2.09 (1H, ddd, $J=4.7, 7.3, 14.2$

Hz); 2.53 (1H, q, $J=8.3$ Hz);

2.61 (1H, ddd, $J=6.4, 7.3, 14.2$

Hz); 3.52 (1H, t, $J=8.3$ Hz);

3.79 (3H, s); 3.9-4.0 (1H, m);

4.3-4.4 (1H, m); 4.73 (2H, s);

5.23 (1H, ddd, $J=4.7, 7.3, 8.3$

Hz); 5.6-5.7 (2H, m); 6.7-6.85

(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 418 (M^+)

元素分析

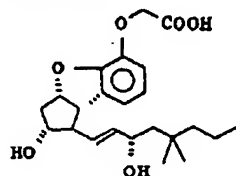
計算値 ($C_{24}H_{34}O_6$ として) 実測値

C: 68.87 C: 68.75

H: 8.19 H: 8.29

実施例 35

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエ
ニレンPGI₂ (200)



200

17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラ
ノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエ
ニレンPGI₂メチルエステル (420 mg, 1.00

mmol)をメタノール (30 ml)に溶かし、この溶
液に0.75規定の水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml,
4.5 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応
混合物を蒸留し、残渣に水 (30 ml)を加え、1
規定塩酸にてpH=4とし、酢酸エチルで3回抽出
した (60 ml, 20 ml \times 2)。有機層を合わせて
飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後濃縮すると403 mgの粗結晶が得られた。この
粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶すると白
色結晶の17, 17-ジメチル-2, 5, 6, 7-
テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
フエニレンPGI₂ (335 mg, 0.83 mmol)が
83.0%の収率で得られた。この構造は以下のデ
ータにより確認した。

m.p. 96-97°C

IR (KBr法): 3360, 2960, 2930, 2870,

1770, 1740, 1620, 1590,

1490, 1460, 1430, 1380.

1370, 1340, 1280, 1250,
1200, 1170, 1120, 1070,
1030, 970, 940, 890, 870,
830, 790, 760, 730, 710, 610,
550, 520 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90 (3H, t, $J=6.6$
Hz); 0.937 (3H, s); 0.942 (3H,
s); 1.15-1.4 (4H, m); 1.43 (1H,
dd, $J=5.4, 1.4$ Hz); 1.52 (1H,
dd, $J=6.8, 1.4$ Hz); 1.99 (1H,
ddd, $J=4.9, 8.8, 1.3$ Hz); 2.35-
2.45 (1H, m); 2.57 (1H, dt, $J=$
6.5, 1.35 Hz); 3.44 (1H, t, $J=$
8.3 Hz); 3.6-3.8 (2H, m);
3.85-3.95 (1H, m); 4.2-4.3 (1H,
m); 4.63 (1H, d, $J=16.6$ Hz);
4.71 (1H, d, $J=16.6$ Hz); 5.1-
5.2 (1H, m); 5.5-5.65 (2H, m);

0.83 mmol) をメタノール (30 ml) に溶かし、
この溶液に 0.75 規定の水酸化ナトリウム水溶液
(6 ml, 4.5 mmol) を加え、室温で2時間攪拌し
た。反応混合物を濃縮し、残渣に水 (30 ml) を
加え、1 規定塩酸にて pH=4 とし、酢酸エチル
(60 ml, 20 ml \times 2) で抽出した。有機層を合
わせて飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後濃縮すると 344 mg の粗結晶
が得られた。この粗結晶を酢酸エチルで再結晶す
ると白色結晶の 17, 17-ジメチル-15-エ
ピ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-
4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂ (248
mg, 0.61 mmol) が 74.4% の収率で得られた。
この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 116-117°C

IR (KBr 法): 3370, 2970, 2940, 1740,
1710, 1620, 1590, 1490,
1470, 1430, 1370, 1340,

6.65-6.8 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 404 (M^+)

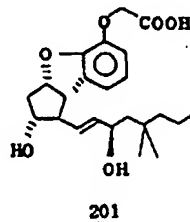
高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8, M^+$) 404.2199

実測値 (M^+) 404.2207

実施例 36

17, 17-ジメチル-15-エピ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
タ- α -フェニレンPGI₂ (201)



17, 17-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6,
7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-
 α -フェニレンPGI₂ メチルエステル (345mg,

1310, 1280, 1260, 1200,
1170, 1120, 1080, 1060,
1040, 980, 960, 940, 920,
890, 860, 830, 790, 770, 730,
710, 630, 590 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.89 (3H, t, $J=6.6$
Hz); 0.941 (3H, s); 0.945 (3H,
s); 1.15-1.3 (4H, m); 1.4-1.55
(2H, m); 2.0-2.1 (1H, m); 2.45-
2.6 (2H, m); 3.2-3.4 (2H, m);
3.51 (1H, t, $J=8.1$ Hz); 3.97
(1H, q, $J=7.0$ Hz); 4.25-4.35
(1H, m); 4.65 (1H, d, $J=16.4$
Hz); 4.71 (1H, d, $J=16.4$
Hz); 5.15-5.3 (1H, m); 5.8-5.7
(2H, m); 6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 404 (M^+)

元素分析

計算値 ($C_{23}H_{32}O_6$ として)

C : 68.29

H : 7.97

実測値

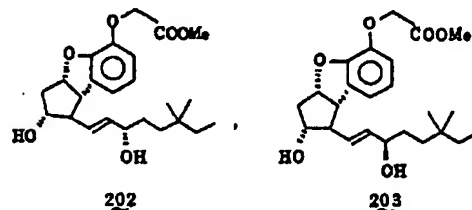
C : 68.03

H : 8.02

(以下余白)

実施例 37

18,18-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル (202) およびその15エピ体 (203)



18,18-ジメチル-15-オキサ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル 11-ペンゾアート (1.88 g, 3.62 mmol) をメタノール (200 ml) に溶かし、攪拌しながら三塩化セリウム・7水和物 (1.63 g, 4.38 mmol) を加えて溶かした。この混合溶液を -20°C に冷

やし、水素化ホウ素ナトリウム (53.7 mg, 1.45 mmol) をゆつくり加え、そのまま20分間攪拌した。この反応混合物を 0°C にもどし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、よく撪拌した。撪拌後、水 (20 ml) を加え、酢酸エタール (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エタール層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると油状物 (1.86 g) が得られた。

次にこの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (50 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド (5.22 N, 0.2 ml, 1.07 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。この反応混合物を酢酸で中和し、濃縮後、水 (20 ml) を加え、酢酸エタール (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エタール層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣

をメルク社、ローバーカラム (シリカゲル：酢酸エタール/シクロヘキサン、2/1) で分離精製すると、低極性の部分の18,18-ジメチル-15-エピ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル (収量645 mg, 1.54 mmol, 収率43.3%) 及び高極性の部分の18,18-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル (収量589 mg, 1.41 mmol, 収率39.6%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

18,18-ジメチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル

m.p. $113.2 \sim 114.2^{\circ}\text{C}$ (再結晶溶媒：酢酸エタール/シクロヘキサン、1/1)

IR (KBr法) : 3340, 2950, 2860, 1750,

1610, 1590, 1480, 1456,
1430, 1366, 1290, 1205,
1110, 1170, 1110, 1090,
1070, 1025, 970, 945, 885,
850, 820, 775, 750, 720,
670 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ):

0.82 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$); 0.85
(6H, s); 1.24 (2H, q, $J=7.6$
Hz); 1.1-1.3 (2H, m);
1.35-1.6 (2H, m); 2.0-2.1 (2H,
m); 2.45 (1H, q, $J=8.2\text{Hz}$);
2.4-2.5 (1H, m); 2.6-2.8 (1H,
m); 3.46 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$);
3.79 (3H, s); 4.72 (2H, s);
5.1-5.3 (1H, m); 5.5-5.8 (2H,
m); 6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 418 (M^+)

1.24 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$); 1.1-1.3
(2H, m); 1.4-1.6 (2H, m); 2.0-
2.1 (2H, m); 2.45 (1H, q, $J=8.3$
Hz); 2.4-2.5 (1H, m); 2.6-2.7
(1H, m); 3.46 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$);
3.79 (3H, s); 3.85-3.95 (1H, m);
4.0-4.1 (1H, m); ~~4.0-4.1 (1H, m)~~;
4.72 (2H, s); 5.1-5.3 (1H, m);
5.5-5.7 (2H, m); 6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 418 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ として), 実測値

C (例)	68.87	68.98
H (例)	8.19	8.25

実施例 38

18, 18-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4-オキサ-4, 8-インター- m -フェ
ニレン PGI_2 (204)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ として), 実測値

C (例)	68.87	68.85
H (例)	8.19	8.22

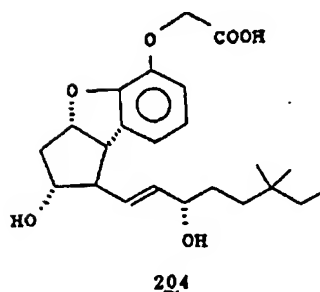
18, 18-ジメチル-15-エビ-2, 5,
6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-イン
ター- m -フェニレン PGI_2 メチルエステル

m.p.: 113.1~113.5°C (再結晶溶媒: 酢酸エチ
ル/ n -ヘキサン, 4/3)

IR (KBr法): 3300, 2960, 2870, 1760,

1610, 1590, 1490, 1460,
1430, 1370, 1290, 1205,
1190, 1170, 1160, 1110,
1080, 1070, 1025, 1000,
970, 945, 890, 855, 825,
780, 750, 715, 705, 670 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.82 (3H, t,
 $J=7.6\text{Hz}$); 0.85 (6H, s);



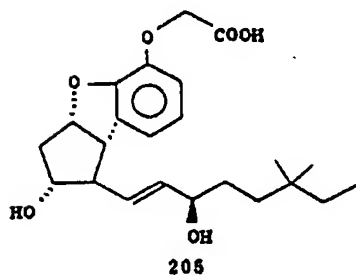
18, 18-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4-オキサ-4, 8-インター- m -フェ
ニレン PGI_2 メチルエステル (332 mg, 0.797
mmol) をメタノール (40 ml) に溶かし、水冷
下撹拌しながら、0.725 規定水酸化ナトリウム
水溶液 (8.8 ml, 6.4 mmol) を加え、室温で1
時間撹拌した。この反応混合物に氷冷下で1 規定
塩酸 (5.4 ml) を加えて中和した後濃縮した。濃
縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50
ml \times 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml

×1回)、飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣を酢酸エタール(2ml)とn-ヘキサン(2ml)で再結晶すると白色結晶の18, 18-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量296mg, 0.733mmol, 収率91.9%)。この構造は以下のデータにより確認された。

m.p. 142.6~143.9℃(再結晶溶媒: 酢酸エタール/n-ヘキサン, 1/1)

IR(KBr法): 3400, 2980, 1730, 1610, 1585, 1480, 1475, 1420, 1280, 1250, 1190, 1110, 1080, 1020, 850, 790, 780, 720, cm⁻¹

NMR(400 MHz, DMSO, δ): 0.81(6H, s); 0.7-0.9(3H, m); 1.19(2H, q, J=7.5Hz); 1.1-1.5(4H, m);



18, 18-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(408mg, 0.98mmol)をメタノール(40ml)に溶かし、氷冷下撹拌しながら0.725規定水酸化ナトリウム水溶液(10.8ml, 7.8mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に氷冷下で1規定塩酸(7.8ml)を加えて中和した後濃縮した。濃縮残渣に水(20ml)を加え、酢酸エタール(50ml×2回)で抽出し、酢酸エタール層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、

1.6-1.8(1H, m); 2.1-2.3(1H, m); 2.4-2.6(1H, m); 3.41(1H, t, J=9.0Hz); 3.6-3.8(1H, m); 3.8-4.0(1H, m); 4.64(2H, s); 4.6-4.7(1H, m); 4.8-4.9(1H, m); 5.08(1H, q, J=9.0Hz); 5.48(1H, dd, J=5.6, 15.4Hz); 5.62(1H, dd, J=7.6, 15.4Hz); 6.6-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 404(M⁺)

元素分析

計算値(C₂₃H₃₂O₆として)、実測値

C(%)	68.29	68.01
H(%)	7.97	7.98

実施例39

18, 18-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂(205)

無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣を酢酸エタール(3ml)とn-ヘキサン(2ml)で再結晶すると、白色結晶の18, 18-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量371mg, 9.18mmol, 収率94.1%)。この構造は以下のデータにより確認された。

m.p.: 143.2~144.1℃(再結晶溶媒: 酢酸エタール/n-ヘキサン, 3/2)

IR(KBr法): 3400, 2950, 1740, 1705, 1610, 1590, 1490, 1460, 1425, 1360, 1280, 1260, 1200, 1170, 1110, 1070, 1025, 960, 855, 790, 775, 735, 720, cm⁻¹

NMR(400 MHz, DMSO, δ): 0.81(6H, s); 0.7-0.9(3H, m); 1.19(2H, q,

$J = 7.5 \text{ Hz}$); 1.0-1.5 (4H, m);
 2.1-2.3 (1H, m); 2.4-2.6 (1H, m);
 3.4 (1H, t, $J = 8.8 \text{ Hz}$); 3.65-3.8
 (1H, m); 3.85-4.0 (1H, m); 4.64
 (2H, s); 4.7-4.9 (1H, m); 5.0-
 5.1 (1H, m); 5.48 (1H, dd, $J = 5.9$,
 15.1 Hz); 5.62 (1H, dd, $J = 7.6$,
 15.1 Hz); 6.6-6.8 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 404 (M^+)

元素分析

計算値 ($C_{23}H_{32}O_6$ として), 実測値

C (%)	68.29	68.03
H (%)	7.97	7.99

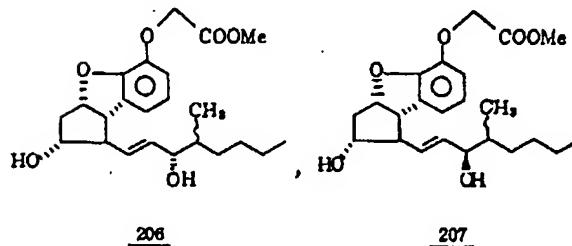
(以下省略)

かした。この混合溶液を -10°C に冷やし、水素化ホウ素ナトリウム (1.88 g, 4.97 mmol) をゆつくり加え、そのまま20分間撹拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、伊過後濃縮した。濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物 (1.7 g) が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール (30 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下でナトリウムメトキシド (5.22 N, 0.17 ml, 0.84 mmol) を加え、室温で14時間撹拌した。この反応混合物を酢酸で中和した後濃縮した。濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウム

実施例 40

16-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノル-
 4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
 PGI₂ メチルエステル (206) およびその15-エ
 ピ体 (207)



16-メチル-15-オキシ-2, 5, 6, 7-
 テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
 フェニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ペン
 ゴアート (1.68 g, 3.32 mmol) をメタノール
 (70 ml) に溶かし、撹拌しながら三塩化セリウ
 ム7水和物 (2.49 g, 6.69 mmol) を加えて溶

で乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメルク社のローバ
 ーカラム (シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキ
 サン, 2/1) で分離精製すると、低極性の留分
 の16-メチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-
 テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
 フェニレン PGI₂ メチルエステル (収量 53.9 mg,
 1.33 mmol, 収率 40%) および高極性の留分の
 16-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-
 -オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂
 メチルエステル (収量 49.5 mg, 1.23 mmol,
 収率: 36.9%) が得られた。これらの構造は以
 下のデータにより確認した。

16-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-
 -オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂
 メチルエステル

m.p. $107.2 \sim 123.4^\circ\text{C}$ (再結晶溶媒, 酢酸エチル:

n-ヘキサン = 5:2)

IR (KBr 法): 3400, 2940, 2905, 2860, 1730.

1610, 1590, 1480, 1450, 1430, 1370,
1280, 1245, 1195, 1160, 1110, 1015,
960, 940, 890, 855, 820, 785, 755, 730 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.8-1.0 (5H, m);
1.0-1.8 (7H, m); 1.8-2.1 (2H, m);
2.46 (1H, q, $J=8.3$ Hz); 2.3-2.6 (1H,
m); 2.6-2.7 (1H, m); 3.4 (1H, t, $J=$
8.3 Hz); 3.79 (3H, s); 3.8-4.1 (2H,
m); 4.72 (2H, s); 5.1-5.3 (1H, m);
5.5-5.7 (2H, m); 6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 404 (M^+)

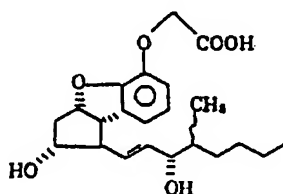
元素分析値

	計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$ として)	実測値
C (%)	68.29	68.25
H (%)	7.97	8.01

16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フ

実施例 41

16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI₂ (208)



208

16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI₂ メチルエステル (405 号, 1.0 mmol) を
メタノール (30 ml) に溶かし、氷冷下撹拌しな
がら 0.973 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.2 ml,
8.0 mmol) を加え、14 時間撹拌した。この反応
混合物に氷冷下で 1 規定塩酸を加え、濃縮した。

エニレン PGI₂ メチルエステル

IR (液膜法): 3350, 2940, 2905, 2860, 1750,

1610, 1585, 1480, 1455, 1430, 1345,
1290, 1230, 1210, 1190, 1175, 1160,
1110, 1065, 1025, 970, 945, 910, 890,
860, 830, 780, 755, 720, 710, 675 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.8-1.0 (6H, m);
1.0-1.7 (7H, m); 1.8-2.1 (2H, m);
2.2-2.4 (1H, m); 2.5 (1H, q, $J=8.1$ Hz);
2.5-2.7 (1H, m); 3.49 (1H, t, $J=8.1$
Hz); 3.78 (3H, s); 3.94 (1H, q, $J=$
8.1 Hz); 4.0-4.1 (1H, m); 4.72 (2H,
s); 5.1-5.3 (1H, m); 5.6-5.8 (2H, m);
6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 404 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$, M^+)	404.2199
実測値 (M^+)	404.2211

濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50
ml \times 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml
 \times 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1 回) で洗い、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣
を酢酸エチル (2 ml) と n-ヘキサン (0.8 ml)
で再結晶すると白色結晶の 16-メチル-2,5,
6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-イン
タ-m-フエニレン PGI₂ が得られた (収量 353
mg, 0.91 mmol, 収率: 90.5%)。この構造は
以下のデータにより確認した。

m.p.: 117.2~120.1°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル;

n-ヘキサン=8:2)

IR (KBr法): 3400, 2940, 2900, 2850, 1750,

1660, 1610, 1585, 1475, 1450, 1430,
1370, 1240, 1100, 1020, 960, 890, 850,
825, 750, 720 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.8-1.0 (6H, m);
1.0-1.7 (7H, m); 1.9-2.1 (1H, m);

2.44 (1H, q, J=8.0 Hz); 2.5 - 2.7 (1H, m); 3.45 (1H, t, J=8.0 Hz); 3.92 (1H, q, J=7.5 Hz); 3.96 (1H, t, J=5.9 Hz); 3.5 - 4.3 (3H, m); 4.66 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.72 (1H, d, J=16.1 Hz); 5.1 - 5.2 (1H, m); 5.5 - 5.7 (2H, m); 6.6 - 6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 390 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₁₅H₂₀O₆, M⁺) 390.2042

実測値 (M⁺) 390.2043

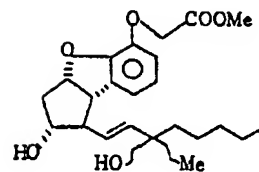
実施例 42

15-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (209)

有機層をあわせて水 (30 ml) 飽和食塩水 (30 ml) で洗浄し、乾燥後濃縮すると 2.2 g の油状物が得られた。この油状物をベンゼンで 3 回共沸した後無水メタノール (80 ml) に溶かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド (0.6 ml, 3.13 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で 14 時間放置した。反応溶液に酢酸を加えて pH 7 とし、濃縮した。残液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗い、乾燥後濃縮することによつて 2.6 g の油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=8/1) で分離精製すると 15-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂メチルエステル (400 mg, 0.99 mmol) が収率 22.2% で得られた。

この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3360, 2950, 2930, 2850, 1750,



209

15-オキサ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート (2.2 g, 4.45 mmol) を無水 THF (80 ml) に溶かし、-78℃、アルゴン気流下で撹拌している中へ 0.683 規定の臭化メチルマグネシウムの THF 溶液 (20 ml, 13.66 mmol) を滴下し、2 時間撹拌した。この反応混合物へ -78℃ で塩化アンモニウム飽和溶液 (14 ml) を加え、室温にもどるまで撹拌を続けた。この中に水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。

1615, 1595, 1485, 1455, 1420, 1375,
1280, 1190, 1100, 1025, 970, 950, 920,
890, 860, 830, 765, 725 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.87 - 0.93 (3H, m);
1.22 - 1.40 (9H, m); 1.50 - 1.56 (2H, m);
2.00 - 2.10 (3H, m); 2.41 - 2.47 (1H, m);
2.60 - 2.68 (1H, m); 3.43 - 3.49 (1H, m);
3.78 (3H, s); 3.90 - 4.00 (1H, m);
4.72 (2H, s); 5.17 - 5.22 (1H, m); 5.55 - 5.70 (2H, m); 6.66 - 6.80 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 404 (M⁺)

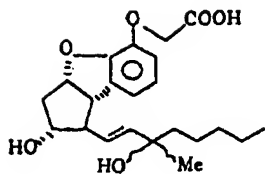
高分解能マスペクトル:

計算値 (C₁₇H₂₂O₆, M⁺) 404.2199

実測値 (M⁺) 404.2201

実施例 43

15-メチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂ (210)



210

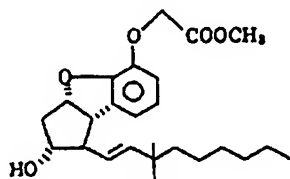
15-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(400mg, 0.99 mmol)を70 mlのメタノールに溶かし、アルゴン気流下1規定の水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を加え、室温で14時間放置した。反応混合物を濃縮し、水冷下1規定塩酸(10 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml)にて抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水で逆抽出し、水層を合わせ、1規定塩酸でpH 4とした後酢酸エチル(100 ml, 50 ml, 10 ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(30 ml)

計算値(C₂₃H₃₀O₆, M⁺) 390.2042

実測値 390.2054

実施例 44

15-メチル-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(211)



211

三塩化セリウム7水和物(69.2 mg, 0.186 mmol)をすばやく乳鉢でつぶし、50 mlの2口フラスコへ入れ、真空ポンプで引きながら1時間かけて140℃まで加熱した。140℃で1時間減圧乾燥した後、アルゴンガスで常圧に戻し、テフ

で洗い、乾燥後濃縮すると15-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂(340 mg, 0.87 mmol)が定量的に単一生成物として得られた。

この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3700~2200, 1740, 1620, 1595,

1495, 1460, 1380, 1285, 1250, 1195,

1170, 1030, 975, 950, 895, 865, 825,

760, 720 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 0.90(3H, m);

1.20-1.40(9H, m); 1.54(2H, m);

2.03(1H, m); 2.42(1H, m); 2.56(1H,

m); 3.44(1H, t, J=8.3 Hz); 3.90(1H,

m); 4.62(1H, d, J=16.6 Hz); 4.69

(1H, d, J=16.6 Hz); 5.17(1H, m);

5.62(2H, m); 6.75(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 390 (M⁺)

高分解能マスマスペクトル

ロン撹拌子を入れ、撹拌しながら更に140℃で2時間減圧乾燥を行なった。アルゴンガスで常圧に戻し、氷水で冷却して撹拌しながらTHF(20 ml)を一気に加えた。室温に戻して一晚撹拌後、-78℃に冷却して0.86規定メチルリチウム/n-ヘキサン溶液(0.22 ml, 0.186 mmol)を5分間で滴下し、更に2時間撹拌を行なった。

15-オキソ-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(50 mg, 0.124 mmol)をTHF(10 ml)に溶かし、上記

反応液に-78℃で10分間で滴下した。同温度で1時間撹拌後室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて撹拌し、ついで液が透明となるまで酢酸を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で4回洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを減圧留去し黄色油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(メルク社

ローパーカラムAタイプ、塩化メチレン：アセトニトリル：酢酸=10：1：1)で精製し15-メチル-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェエレンPGI₂メチルエステル(5.24mg, 0.013mmol)を収率10%で得た。この構造は以下のデータより確認した。

IR(液膜法): 3430, 2990, 2960, 2890, 1750,

1630, 1619, 1600, 1500, 1475, 1380,

1375, 1340, 1260, 1210, 1180, 1118,

1060, 988, 980, 900, 870, 840, 795,

775, 745 cm^{-1}

NMR(400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90(3H, s);

1.26-1.33(11H, m); 1.43-1.60(3H,

m); 1.75-1.80(1H, m); 2.03-2.09(1H,

m); 2.46-2.52(1H, m); 2.62-2.69(1H,

m); 3.47-3.52(1H, m); 3.79(3H, s);

3.95-3.97(1H, m); 4.63-4.72(2H, m);

6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェエレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート(3.5g, 6.90mmol)をメタノール(144ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(5.4g, 14.49mmol)を加えて溶かし、-30℃で攪拌している中へ水素化ホウ素ナトリウム(125mg, 3.30mmol)を加え、そのまま10分間攪拌した。この反応混合物の中に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えた後濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、沈殿を濾過し、母液を濃縮した。残渣をベンゼンで3回共沸した後無水メタノール(144ml)に溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.884ml, 4.5mmol)を加え、アルゴン下室温で16時間放置した。反応溶液に酢酸を加えてpH7とし、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層をあわせて水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。これをカラムクロマトグラフィー(シリカ

5.19-5.25(1H, m); 5.63-5.71(2H,

m); 6.67-6.81(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 418 (M^+).

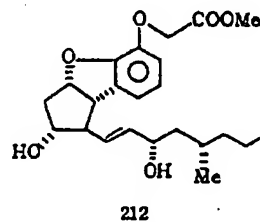
高分解能マスマスペクトル

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6$, M^+) 418.2355

測定値 (M^+) 418.2361

実施例 45

(17S)-17-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェエレンPGI₂メチルエステル(212)



17-(S)-メチル-15-オキソ-2,5,

ゲル：酢酸エチル/シクロヘキサン=1/1)で精製すると17-(S)-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェエレンPGI₂メチルエステル(25.0mg, 0.619mmol)が収率9.0%で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p.: 68~69℃(酢酸エチル/n-ヘキサン)
より再結晶)

IR(KBr法): 3350, 2950, 2920, 2850, 1755,

1610, 1595, 1485, 1450, 1380, 1280,

1225, 1195, 1160, 1115, 1095, 1025,

965, 950, 890, 850, 785, 725 cm^{-1}

NMR(400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90(6H, m);

1.15(1H, m); 1.20-1.50(6H, m);

1.90(1H, m); 2.32(1H, q, $J=8.8\text{Hz}$);

2.42(1H, 幅広い s); 2.65(1H, m);

3.18(1H, 幅広い s); 3.38(1H, m);

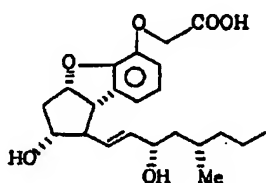
3.78(3H, s); 3.80(1H, m); 4.13(1H,

m); 4.70 (2H, s); 5.13 (1H, m); 5.48 (1H, dd, J=7.3, 15.1 Hz); 5.53 (1H, dd, J=8.8, 15.1 Hz); 6.70 (3H, 幅広い s)

MASS (EI法, m/e): 404 (M⁺)

実施例 46

(178)-17-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (213)



213

17-(S)-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

1090, 1030, 995, 970, 925, 860, 825, 795, 765, 725 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.90 (6H, m); 1.15 (1H, m); 1.20-1.45 (6H, m); 1.93 (1H, 幅広い s); 2.32 (1H, m); 2.56 (1H, 幅広い s); 3.35 (1H, m); 3.82 (1H, m); 4.16 (1H, m); 4.63 (2H, m); 4.75 (3H, 幅広い s); 5.10 (1H, m); 5.48 (1H, dd, J=7.3, 15.1 Hz); 5.53 (1H, dd, J=8.8, 15.1 Hz); 6.70 (3H, 幅広い s)

MASS (EI法, m/e): 390 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₃₀O₈, M⁺) 390.2042
実測値 (M⁺) 390.2042

レンPGI₂メチルエステル (120 mg, 0.30 mmol) を12 mlのメタノールに溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml, 3 mmol) を加え、アルゴン下室温で20時間放置した。反応混合物を濃縮し、残渣を氷で冷却し、1規定塩酸で pH 3 にしてから酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮すると17-(S)-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (120 mg, 0.30 mmol) が定量的に単一生成物として得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

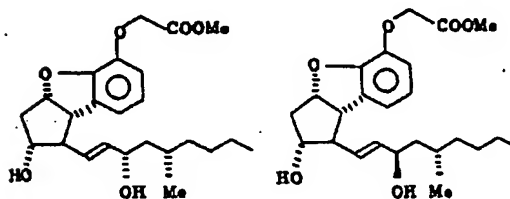
旋光度: [α]_D²⁵ = +6.226° (c=0.212, CHCl₃)
m.p.: 76~78 °C (酢酸エチル/n-ヘキサンより)

再結晶

IR (KBr法): 3650~2250, 1760, 1740, 1620, 1590, 1495, 1465, 1435, 1385, 1350, 1310, 1295, 1225, 1195, 1150, 1115,

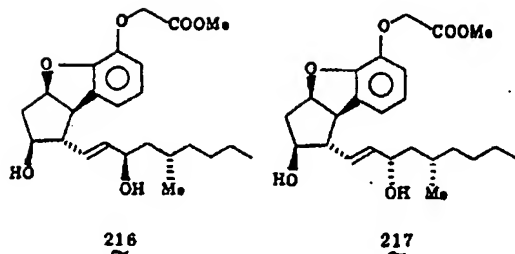
実施例 47

(178)-17-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (214) およびその1S-エピ体 (215) ならびにその (8R, 9R, 11R, 12R, 15R) 異性体 (216) およびその (8R, 9R, 11R, 12R) 異性体 (217)



214

215



(178)-17-メチル-15-オキサ-
20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-
-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル, 11-ベンゾアート (3.93 g,
7.55 mmol) をメタノール (120 ml) に溶か
し、この溶液に三塩化セリウム・7水和物 (3.66
g, 9.82 mmol) を加え、-20℃に冷却し、
水素化ホウ素ナトリウム (188 mg, 4.97 mmol)
をゆつくり加えた。-20℃で20分間攪拌した

-エビ-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラ
ノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニ
レンPGI₂メチルエステル (580 mg, 1.39 mmol,
収率18.4%) および白色結晶の (8R, 9R,
11S, 12S, 15S, 17S)-17-メチ
ル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール
-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (629 mg, 1.50 mmol,
収率19.9%) および白色結晶の (8R, 9R,
11S, 12S, 15R, 17S)-17-メチ
ル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール
-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (650 mg, 1.45 mmol,
収率19.2%) および油状の (178)-17-
メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラ
ノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニ
レンPGI₂メチルエステル (610 mg, 1.48 mmol,
収率19.3%) が得られた。これらの構造は以下

後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加
え、濃縮した。残渣に酢酸エチル (150 ml) を
加え、沈殿をろ過し、沈殿物を酢酸エチル (50
ml × 2) で洗い、母液を合わせて水 (50 ml)、
飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾
燥後濃縮すると3.8 gの油状物が得られた。

この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノ
ール (80 ml) に溶かし、この溶液にナトリウムメ
トキシドのメタノール溶液 (5.22 規定, 0.36
ml, 1.89 mmol) を加え、室温で48時間攪拌
した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後水 (50
ml) を加え、酢酸エチルで抽出した (50 ml,
25 ml × 2)。有機層を合わせて飽和食塩水で洗
い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。
得られた残渣をメルク社ローバーカラム (シリカ
ゲル: アセトニトリル/塩化メチレン = 1:4 ~
1:3) で分離精製すると、極性が低い成分から
順に、白色結晶の (178)-17-メチル-15

のアータにより確認した。

(178)-17-メチル-20a-ホモ-2,
5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-
インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
旋光度: $[\alpha]_D^{25} = +7.118^\circ$ ($c = 0.354$, メタ
ノール)

IR (液膜法): 3370, 2960, 2930, 2870,
1760, 1660, 1620, 1600,
1480, 1460, 1380, 1300,
1220, 1200, 1120, 1100,
1030, 970, 890, 860, 830,
770, 730 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.91 (3H, t,
J=6.8 Hz); 0.92 (3H, d, J
=6.4 Hz); 1.1-1.6 (9H, m);
2.02 (1H, ddd, J=5.1, 9.0,
13.8 Hz); 2.3-2.4 (1H, m); 2.40
(1H, q, J=8.5 Hz); 2.66 (1H,

dt, $J=6.8, 13.8\text{Hz}$; 2.85-3.0 (1H, m); 3.42 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$); 3.79 (3H, s); 3.85-3.95 (1H, m); 4.1-4.2 (1H, m); 4.72 (2H, s); 5.1-5.2 (1H, m); 5.53 (1H, dd, $J=7.3, 15.1\text{Hz}$); 5.61 (1H, dd, $J=8.5, 15.1\text{Hz}$); 6.7-6.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 418 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{34}O_4, M^+$) 418.2355

実測値 (M^+) 418.2378

(178) - 17 - メチル - 15 - エピ - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PQI₂ メチルエステル
m.p.: 81.5~82.5°C (エーテルから再結晶)
旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +74.99° ($c=0.408$, メタノール)
IR (KBr 法): 3450, 2970, 2930, 1740, 1720, 1620, 1600, 1490,

7.5 Hz)

MASS (EI法, m/e): 418 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{34}O_4, M^+$) 418.2355

実測値 (M^+) 418.2375

(8R, 9R, 11S, 12S, 15R, 17S) - 17 - メチル - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PQI₂ メチルエステル
m.p.: 69-70°C (エーテル/ヘキサンから再結晶)
旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -80.43° ($c=0.368$, メタノール)
IR (KBr法): 3450, 3200, 2960, 2930, 1740, 1720, 1680, 1620, 1590, 1490, 1470, 1430, 1400, 1380, 1320, 1300, 1280, 1260, 1220, 1190, 1170, 1110, 1070, 1030, 1010, 970, 950, 900, 870,

1465, 1440, 1380, 1300, 1280, 1265, 1200, 1120, 1090, 1070, 1030, 990, 970, 940, 890, 860, 830, 800, 780, 740, 560 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3, δ): 0.90 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$); 0.93 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$); 1.1-1.4 (7H, m); 1.5-1.8 (4H, m); 2.08 (1H, ddd, $J=5.0, 8.5, 13.8\text{Hz}$); 2.45-2.55 (1H, m); 2.62 (1H, ddd, $J=6.1, 7.2, 13.8\text{Hz}$); 3.52 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$); 3.79 (3H, s); 3.9-4.0 (1H, m); 4.2-4.3 (1H, m); 4.72 (2H, s); 5.23 (1H, ddd, $J=5.0, 7.2, 8.8\text{Hz}$); 5.6-5.7 (2H, m); 6.73 (1H, dd, $J=1.2, 7.5\text{Hz}$); 6.77 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$); 6.82 (1H, dd, $J=1.2,$

860, 830, 800, 770, 730, 610, 560 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3, δ): 0.90 (3H, t, $J=6.4\text{Hz}$); 0.93 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$); 1.1-1.4 (7H, m); 1.5-1.7 (2H, m); 1.8-2.1 (1H, m); 2.03 (1H, ddd, $J=5.4, 8.8, 13.7\text{Hz}$); 2.4-2.5 (1H, m); 2.6-2.7 (1H, m); 2.64 (1H, dt, $J=6.3, 13.7\text{Hz}$); 3.45 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$); 3.79 (3H, s); 3.9-4.0 (1H, m); 4.2-4.3 (1H, m); 4.72 (2H, s); 5.15-5.25 (1H, m); 5.55-5.7 (2H, m); 6.7-6.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 418 (M^+)

元素分析

計算値 ($C_{24}H_{34}O_4$ として) 実測値

C: 68.87 C: 68.61

H: 8.19

H: 8.24

(8R, 9R, 11S, 12S, 15S, 17S)

-17-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7

-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m

-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p.: 83.5~84.5℃(酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -69.89°(c=0.392, メタノール)

IR(KBr法): 3300, 2960, 2930, 2870,

1740, 1620, 1490, 1470,

1450, 1430, 1380, 1360,

1310, 1290, 1280, 1260,

1210, 1190, 1170, 1110,

1070, 1030, 1020, 1000,

970, 950, 890, 870, 850,

830, 790, 760, 730, 700,

660, 510, 360 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.90(3H, t, J=6.8

Hz); 0.92(3H, d, J=6.4Hz);

1.1-1.8(11H, m); 2.08(1H, ddd,

J=6.0, 8.6, 13.9Hz); 2.5-2.7(2H,

m); 3.52(1H, t, J=8.3Hz); 3.79

(3H, s); 3.9-4.0(1H, m); 4.2-

4.3(1H, m); 4.73(2H, s); 5.2-

5.3(1H, m); 5.6-5.8(2H, m); 6.7

-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 418(M⁺)

元素分析

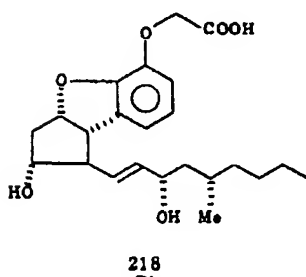
計算値(C₂₄H₃₄O₆として) 実測値

C: 68.87 C: 69.08

H: 8.19 H: 8.27

実施例48

(17S)-17-メチル-20a-ホモ-2,
5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-
インタ-m-フェニレンPGI₂(218)



(17S)-17-メチル-20a-ホモ-2,

5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

(196mg, 0.469 mmol)をメタノール(20

ml)に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリ

ウム水溶液(3ml, 3 mmol)を加え、室温で3

時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水

(15ml)を加え、1規定塩酸(3ml)にて中和

し、酢酸エチル(25ml×3)で抽出した。有機

層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると193mgの粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の(17S)-17-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂(120mg, 0.297 mmol)が63.3%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 75-77℃

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +79.83°(c=0.238, メタノール)

IR(KBr法): 3580, 3420, 3250, 2970,

2930, 1760, 1740, 1630,

1600, 1500, 1470, 1440,

1380, 1350, 1300, 1240,

1200, 1170, 1120, 1040,

970, 940, 860, 830, 800,

770, 730, 610 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.0(6H, m);

1.1-1.6 (9H, m); 1.9-2.0 (1H, m); 2.38 (1H, q, J=8.3Hz); 2.55-2.7 (1H, m); 3.41 (1H, t, J=8.3Hz); 3.5-4.0 (4H, m); 4.1-4.3 (1H, m); 4.63 (1H, d, J=16.1Hz); 4.72 (1H, d, J=16.1Hz); 5.1-5.2 (1H, m); 5.49 (1H, dd, J=7.6, 15.2Hz); 5.59 (1H, dd, J=8.3, 15.2Hz); 6.73 (3H, s)

MASS (EI法, m/e): 404 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₅H₃₂O₄, M⁺) 404.2199

実測値 (M⁺) 404.2222

実施例 49

(178) - 17 - メチル - 15 - エピ - 20a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ (219)

無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると188.0gの粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エチル/α-ヘキサンで再結晶すると白色結晶の(178) - 17 - メチル - 15 - エピ - 20a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ (91mg, 0.225 mmol) が47.1%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 113-114°C

旋光度(α)_D²⁵ = +78.01° (c=0.232, メタノール)

IR(KBr法): 3450, 2970, 2940, 1730,

1620, 1600, 1490, 1470,

1420, 1380, 1280, 1200,

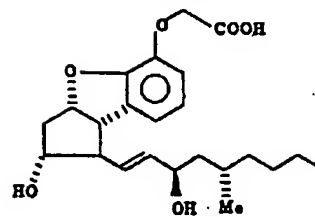
1170, 1120, 1100, 1030,

990, 970, 940, 900, 860,

800, 780, 740, 710, 630cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 0.8-1.0 (6H, m);

1.0-1.35 (7H, m); 1.4-1.5 (1H,



219

(178) - 17 - メチル - 15 - エピ - 20a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエステル (200mg, 0.478 mmol) をメタノール (20ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3ml, 3 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水 (15ml) を加え、1規定塩酸 (3ml) にて中和し、酢酸エチル (25ml, 15ml × 2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、

m); 1.6-1.8 (2H, m); 2.16 (1H, q, J=8.1Hz); 2.45-2.6 (1H, m); 3.35-3.45 (1H, m); 3.7-3.8 (1H, m); 3.95-4.1 (1H, m); 4.55-4.6 (1H, m); 4.63 (2H, s); 4.75-4.85 (1H, m); 5.0-5.1 (1H, m); 5.48 (1H, dd, J=6.1, 15.6Hz); 5.62 (1H, dd, J=7.6, 15.6Hz); 6.7-6.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 404 (M⁺)

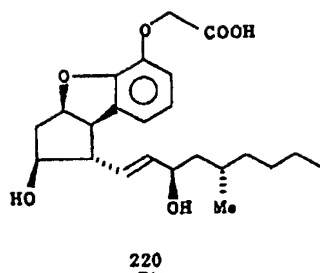
高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₅H₃₂O₄, M⁺) 404.2199

実測値 (M⁺) 404.2193

実施例 50

(8R, 9R, 11S, 12S, 15R, 17S) - 17 - メチル - 20a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ (220)



(8R, 9R, 11S, 12S, 15R, 17S)
-17-メチル-20α-ホモ-2, 5, 6, 7-
-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-
-フェニレンPGI₂メチルエステル(256mg,
0.612mmol)をメタノール(20ml)に溶か
し、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液
(3ml, 3mmol)を加え、室温で3時間撹拌し
た。反応混合物を濃縮し、残渣に水(15ml)を
加え、1規定塩酸(3ml)にて中和し、酢酸エタ
ル(25ml, 15ml×2)で抽出した。有機層を

1.4(7H, m); 1.5-1.7(2H, m);
1.9-2.1(1H, m); 2.4-2.55(1H,
m); 2.6-2.7(1H, m); 2.8-3.4(3H,
m); 3.4-3.5(1H, m); 3.9-4.0(1H,
m); 4.2-4.3(1H, m); 4.66(1H,
d, J=16.6Hz); 4.73(1H, d, J=
16.6Hz); 5.15-5.3(1H, m); 5.5-
5.7(2H, m); 6.7-6.85(3H, m).

MASS(EI法, m/e): 404 (M⁺)

高分解能マスマスペクトル

計算値(C₂₃H₃₂O₆, M⁺) 404.2199

実測値(M⁺) 404.2224

実施例51

(8R, 9R, 11S, 12S, 15R, 17S)
-17-メチル-20α-ホモ-2, 5, 6, 7-
-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-
-フェニレンPGI₂(221)

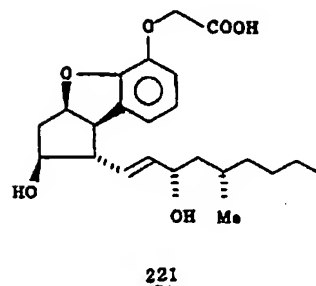
合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後濃縮すると242mgの粗結晶が得られ
た。この粗結晶を酢酸エタール/n-ヘキサンで再
結晶すると白色結晶の(8R, 9R, 11S,
12S, 15R, 17S)-17-メチル-20α-
-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキ
サ-4, 8-インタ-
-フェニレンPGI₂(101.7
mg, 0.252mmol)が41.2%の収率で得られ
た。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 106-107℃

旋光度(α)_D²⁵: -82.26° (c=0.282, メタノール)

IR(KBr法): 3350, 2960, 2940, 1750,
1700, 1620, 1590, 1490,
1470, 1440, 1290, 1200,
1170, 1120, 1030, 970, 860,
760, 730cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.90(3H, t, J=6.6
Hz); 0.94(3H, d, J=6.8Hz); 1.1-



(8R, 9R, 11S, 12S, 15R, 17S)
-17-メチル-20α-ホモ-2, 5, 6, 7-
-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-
-フェニレンPGI₂メチルエステル(200mg,
0.478mmol)をメタノール(20ml)に溶か
し、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液
(3ml, 3mmol)を加え、室温で3時間撹拌し
た。反応混合物を濃縮し、残渣に水(15ml)を
加え、1規定塩酸(3ml)にて中和し、酢酸エタ
ル(25ml, 15ml×2)で抽出した。有機層を

合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると197mgの粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エチル/α-ヘキサンで再結晶すると白色結晶の(8R, 9R, 11S, 12S, 15S, 17S)-17-メチル-20α-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂(180mg, 0.446mmol)が93.3%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 97-98℃

旋光度(α)_D²⁵ = -71.56°(c=0.204, メタノール)

IR(KBr法): 3370, 2970, 2940, 2870, 1770, 1750, 1730, 1700, 1620, 1590, 1490, 1470, 1440, 1380, 1280, 1200, 1170, 1120, 1030, 970, 950, 900, 860, 800, 780, 760, 730, 600, 570 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.90(3H, t, J=6.8 Hz); 0.92(3H, d, J=6.3 Hz); 1.1-1.6(9H, m); 2.0-2.1(1H, m); 2.5-2.7(2H, m); 3.51(1H, t, J=8.5 Hz); 3.6-3.9(3H, m); 3.96(1H, q, J=7.0 Hz); 4.2-4.3(1H, m); 4.65(1H, d, J=16.4 Hz); 4.72(1H, d, J=16.4 Hz); 5.21(1H, ddd, J=4.7, 7.3, 8.5 Hz); 5.6-5.8(2H, m); 6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 404(M⁺)

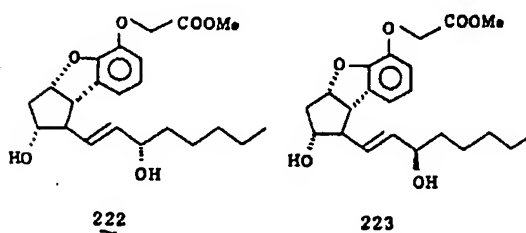
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₃H₃₂O₆, M⁺) 404.2199

実測値(M⁺) 404.2208

実施例 5 2

d-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メチルエステル(222)およびその15-エピ体(223)



d-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセテート(750mg, 1.74mmol)をメタノール(50ml)に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(972mg, 2.61mmol)を加えて0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(50mg, 1.32mmol)を加えた。10分間攪拌した後飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液(10ml)を加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣を酢酸エチル(30ml×3)で抽出し、水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。

得られた油状物をベンゼンで共沸した後、アルゴン下で無水メタノール(25ml)に溶かし、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(5.22規定, 0.08ml, 0.435mmol)を加え、終夜攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後水(20ml)を加え、酢酸エチル(30ml×3)で抽出し、飽和食塩水(20ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた油状物をメルク社ローバーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン=2/1)で分離精製すると低極性留分のd-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メチルエステル(239mg, 0.61mmol, 収率35.2%)および高極性の留分のd

- 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエ
ステル (224 mg, 0.57 mmol, 収率 33.0%)
が得られた。これらの構造は以下のデータにより
確認した。

d - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエ
ステル

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +90.35$ ($c=0.912$, メタノール)
m.p. : 88.5 - 89.0°C

IR (KBr 法) : 3600-3200, 2970, 2940,
2865, 1735, 1620, 1595,
1495, 1465, 1435, 1360,
1310, 1290, 1270, 1245,
1200, 1170, 1140, 1115,
1100, 1070, 1050, 1025,
1015, 990, 890, 865, 830,
770, 735, 730 cm^{-1}

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +69.45$ ($c=0.838$, メタノール)
m.p. : 68.5 - 69.5°C
IR (KBr 法) : 3700-3200, 2975, 2945, 2870,
1745, 1620, 1595, 1490, 1465,
1440, 1380, 1350, 1305, 1285,
1265, 1200, 1170, 1120, 1095,
1070, 1030, 1015, 965, 915,
895, 865, 860, 800, 780, 735 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ) : 0.9 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$);
1.24-1.50 (6H, m); 1.52-1.60 (3H,
m); 1.80 (1H, bs); 2.08 (1H, ddd,
 $J=4.9, 8.3, 13.2\text{Hz}$); 2.49-2.55
(1H, m); 2.59-2.66 (1H, m);
3.56 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$); 3.78 (1H,
s); 3.95-3.96 (1H, s); 4.14-4.18
(1H, m); 4.72 (2H, s); 5.22 (1H,
ddd, $J=4.9, 6.8, 8.3\text{Hz}$); 5.62-5.71
(2H, m); 6.71-6.82 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e) : 390 (M^+)

高分解能マスペクトル 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$, M^+) : 390.2043
実測値 (M^+) : 390.2045

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ) : 0.91 (3H, t, $J=6.8$
 Hz); 1.25-1.40 (6H, m);
1.47-1.60 (2H, m); 1.93 (1H,
bs); 2.05 (1H, ddd, $J=4.9$,
8.8, 14.0 Hz); 2.34 (1H, bs);
2.46 (1H, q, $J=8.3\text{Hz}$); 2.64
(1H, ddd, $J=6.4, 7.3, 14.0\text{Hz}$);
3.46 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$); 3.79
(1H, s); 3.92-3.94 (1H, m),
4.72 (2H, s); 5.20 (1H, ddd,
 $J=4.8, 7.3, 8.3\text{Hz}$); 5.56-5.67
(2H, m); 6.71-6.79 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e) : 390 (M^+)

高分解能マスペクトル

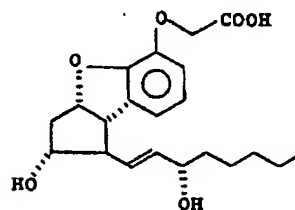
計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_6$, M^+) : 390.2043

実測値 (M^+) : 390.2074

d - 15 - エピ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール -
4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエステル

実施例 53

d - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ (224)



224

d - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4 - オキサ -
4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエ
ステル (130 mg, 0.33 mmol) をメタノール
(30 ml) に溶かし、1 規定の水酸化ナトリウム
水溶液 (2.6 ml, 2.6 mmol) を加え、室温で3
時間攪拌した。この反応混合物に1 規定塩酸 (2.6
ml) を加え、濃縮した。残渣を酢酸エチル (50
ml, 30 ml \times 2) で抽出し、水 (20 ml)、飽和

食塩水(20 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた油状物を酢酸エチル/シクロヘキサン(1/1)で再結晶すると白色結晶のd-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂(98 mg, 0.26 mmol, 収率79%)が得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度(α)_D²⁰ = +89.33 (c=0.778, メタノール)

m.p.: 128-128.5°C

IR(KBr法): 3575, 3500, 3100, 2965, 2935, 2870, 1760, 1735, 1660, 1615, 1590, 1490, 1460, 1435, 1380, 1295, 1240, 1205, 1105, 1075, 1025, 990, 965, 940, 920, 895, 865, 805, 795, 765, 725, 675 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃/DMSO-d₆, δ): 0.91

(3H, t, J=7.1Hz): 1.25-1.47
(8H, m): 1.91(1H, ddd, J=5.3, 10.3, 13.2Hz): 2.30(1H, q, J=8.8Hz): 2.58-2.65(1H, m): 3.38-3.58(3H, m): 3.84(1H, dt, J=5.8, 8.8Hz): 4.02(1H, q, J=6.8Hz): 4.2-4.4(1H, m): 4.63(2H, s): 5.10-5.16(1H, m): 5.54(1H, dd, J=6.8, 15.1Hz): 5.61(1H, dd, J=8.8, 15.1Hz): 6.69-6.76(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 376(M⁺)

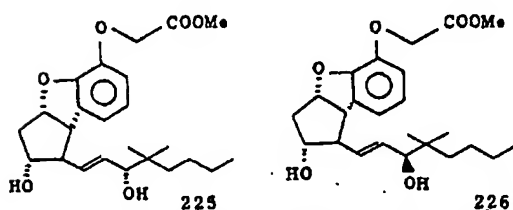
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₁H₂₈O₆, M⁺): 376.1886

実験値(M⁺): 376.1907

実施例 5 4

d-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(225)およびその15-エピ体(226)



d-16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセテート(528 mg, 1.15 mmol)をメタノール(50 ml)に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(428 mg, 1.15 mmol)を加えて0°Cに冷却し、水酸化ホウ素ナトリウム(17 mg, 0.46 mmol)を加えた。10分間攪

拌した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、口過した。口液を濃縮し、残渣を酢酸エチル(30 ml×3)で抽出し、水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。

得られた油状物をベンゼン共沸した後アルゴン下で無水メタノール(25 ml)に溶かし、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(5.22規定, 0.07 ml, 0.36 mmol)を加え、終夜攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後水(20 ml)を加え、酢酸エチル(30 ml×3)で抽出し、飽和食塩水(20 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた油状物をメルク社ローバークラム(シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=2/1)で分離精製すると低極性留分のd-15-エピ-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(153

mp, 0.37 mmol, 収率 3.18%) および高活性の留分の d-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン POI₂ メチルエステル (149 mp, 0.38 mmol, 収率 3.10%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

d-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン POI₂ メチルエステル

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +96.32^\circ$ ($c=1.332$, メタノール)

m.p.: 46.5 - 47.5°C

IR(KBr 法): 3550, 3420, 3200, 2970,

2940, 2880, 1825, 1615,

1595, 1490, 1465, 1435,

1390, 1365, 1325, 1300,

1285, 1270, 1260, 1195,

1165, 1105, 1060, 1050,

1030, 1015, 980, 955, 870,

d-15-エビ-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン POI₂ メチルエステル

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +61.94^\circ$ ($c=0.770$, メタノール)

m.p.: 83-83.5°C

IR(KBr 法): 3490, 2960, 2930, 2880,

2860, 1805, 1620, 1590,

1490, 1465, 1455, 1435,

1390, 1375, 1360, 1325,

1295, 1275, 1200, 1165,

1115, 1105, 1085, 1075,

1030, 1005, 980, 965, 945,

870, 805, 765, 740, 725 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 0.88(3H, s);

0.90(3H, s); 0.91(3H, t, J=

6.8 Hz); 1.21-1.35(6H, m); 1.46

(1H, d, J=4.4 Hz); 1.67(1H, d,

J=3.4 Hz); 2.09(1H, ddd, J=

860, 840, 800, 770, 735 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 0.88(3H, s);

0.91(3H, s); 0.92-0.93(3H, m);

1.25-1.31(6H, m); 1.57(1H, bs);

1.98(1H, bs); 2.07(1H, ddd,

J=4.9, 8.8, 14.1 Hz); 2.51(1H,

q, J=7.8 Hz); 2.65(1H, d, q,

J=6.8, 14.1 Hz); 3.50(1H, t,

J=7.8 Hz); 3.79(1H, s); 3.82-

3.86(1H, m); 3.96-4.02(1H,

m); 4.72(2H, s); 5.19-5.24

(1H, m); 5.65(1H, dd, J=7.3,

15.1 Hz); 5.69(1H, dd, J=6.3,

15.1 Hz); 6.72-6.80(3H, m)

MASS(EI 法, m/e): 418(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₄H₃₄O₆, M⁺) 418.2356

実験値 (M⁺) 418.2348

4.8, 8.3, 13.9 Hz); 2.55(1H, q,

J=7.3 Hz); 2.63(1H, dt, J=6.8,

13.9 Hz); 3.51-3.55(1H, m);

3.79(3H, s); 3.89(1H, t, J=

5.4 Hz); 3.94-4.00(1H, m);

4.73(2H, s); 5.23(1H, ddd,

J=4.8, 6.8, 8.9 Hz); 5.67(1H,

dd, J=7.3, 15.1 Hz); 5.72(1H,

dd, J=5.4, 15.1 Hz); 6.72-

6.83(3H, m)

MASS(EI 法, m/e): 418(M⁺)

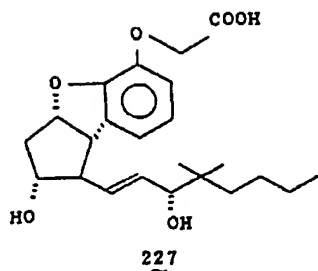
高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₄H₃₄O₆, M⁺) 418.2356

実験値 (M⁺) 418.2378

実施例 55

d-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン POI₂(227)



d-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-
ナトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-
m-フェニレンPGI₂メチルエステル(93.4mg,
0.22mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、
1規定の水酸化ナトリウム水溶液(1.8ml, 1.8
mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。この反
応混合物に1規定の塩酸(1.8ml)を加え、濃縮
した。残渣を酢酸エチル(50ml, 30ml×2)
で抽出し、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で
洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると
d-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-ナ

3.69(3H, bs); 3.83(1H, d, J=
6.8Hz); 3.88-3.94(1H, m); 4.64
(1H, d, J=16.2Hz); 4.71(1H,
d, J=16.2Hz); 5.14-5.19(1H,
m); 5.59(1H, dd, J=7.8, 15.1
Hz); 5.65(1H, dd, J=6.8, 15.1
Hz); 6.71-6.77(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 404(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₃₂O₆, M⁺) 404.2198

実測値 (M⁺) 404.2174

実施例 56

15-シクロペンチル-2, 5, 6, 7, 16,
17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ
-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチル
エステル(228)およびその15-エピ体(229)

トラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
フェニレンPGI₂(85.7mg, 0.21mmol, 収率
96.4%)が得られた。この構造は以下のデータ
により確認した。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +9.148^\circ$ (c=1.714, メタノール)

IR(薄膜法): 3700-3200, 2960, 2930,

2870, 1740, 1625, 1595,

1490, 1460, 1440, 1380,

1290, 1240, 1195, 1165,

1115, 1100, 1070, 1020,

965, 955, 890, 860, 835,

790, 765, 735 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 0.86(3H, s);

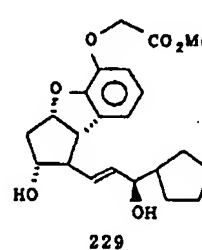
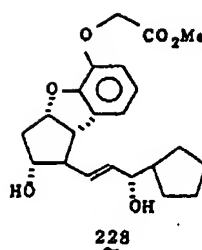
0.89(3H, s); 0.92(3H, t,

J=7.1Hz); 1.19-1.32(6H, m);

1.97-2.03(1H, m); 2.45(1H, q,

J=8.3Hz); 2.57-2.64(1H, m);

3.44(1H, t, J=8.3Hz); 3.60-



15-シクロペンチル-15-オキサ-2, 5,
6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノ
ル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレ
ンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート
(1.57g, 3.20mmol)をメタノール(50ml)
に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(1.19g,
3.20mmol)を加えて溶かし、氷冷下で撹拌し
ている中に水酸化ホウ素ナトリウム(125.5mg,
3.32mmol)を加えて1時間撹拌した。反応混
合物に水(10ml)を加えて、溶媒を留去した後、
酢酸エチル(50ml)を加え、生じた沈殿をヘイ

フロースーセルでろ過した。沈殿を酢酸エチル (50 ml × 3) で洗浄し、ついで酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。ベンゼン共沸 (20 ml × 3) し、減圧により乾燥した後無水メタノール (100 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド (5.22 規定、0.06 ml、0.313 mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (3 滴) とジブチルメタンのエーテル溶液 (2 ml) を加え、濃縮した後水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml × 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフ (シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサノール = 4 : 1) で精製すると、低極性の留分として 15-シクロペンタール-15-エポ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-

1108, 1078, 1035, 1017,

987, 965, 953, 906, 865,

821, 770, 738, 706 cm⁻¹NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.20-1.33 (1H,

m), 1.34-1.46 (1H, m), 1.50-

1.88 (6H, m), 1.92-2.19 (3H,

m), 2.38-2.60 (2H, m), 2.60-

2.70 (1H, m), 3.41-3.48 (1H,

m), 3.79 (3H, s), 3.83-3.98

(2H, m), 4.72 (2H, s), 5.15-

5.23 (1H, m), 5.56-5.67 (2H,

m), 6.70-6.82 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 388 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₂H₂₈O₆, M⁺) 388.1885実測値 (M⁺) 388.1912

15-シクロペンタール-15-エポ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-

4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン

PGI₂ メチルエステル (319.4 mg, 0.822 mmol, ^{35.7%}) 及び高極性の留分として 15-シクロペン

タール-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19,

20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-

m-フェニレン PGI₂ メチルエステル (297.0 mg,0.765 mmol, ^{23.9%}) が ~~4.9-6.5~~ の収率で得られた。

これらの構造は以下のデータにより確認した。

15-シクロペンタール-2, 5, 6, 7, 16,

17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ

-4, 8-インター-m-フェニレン PGI₂ メチル

エステル

m.p. 108~109°C (酢酸エチルとシクロヘ

キサノールから再結晶、無色針状結晶)

IR (KBr 法): 3410, 3350, 2950, 2875,

1738, 1623, 1595, 1493,

1465, 1433, 1385, 1310,

1280, 1245, 1203, 1175,

ル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン

PGI₂ メチルエステル

m.p. 105.5~106.5°C (酢酸エチルとシク

ロヘキサノールから再結晶、無色針状結晶)

IR (KBr 法): 3485, 2935, 2880, 2865,

2825, 1701, 1618, 1595,

1481, 1461, 1428, 1393,

1379, 1325, 1313, 1301,

1281, 1263, 1261, 1200,

1163, 1111, 1068, 1031,

1006, 980, 945, 902, 890,

865, 829, 800, 760, 732,

722, 699, 665, 607 cm⁻¹NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.21-1.32 (1H,

m), 1.35-1.46 (1H, m), 1.51-

1.87 (6H, m), 1.94-2.12 (2H,

m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.58-

2.67 (1H, m), 3.48-3.55 (1H,

m), 3.79(3H, s), 3.93-4.01(2H, m), 4.73(2H, s), 5.19-5.26(1H, m), 5.63-5.74(2H, m), 6.72-6.84(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 388(M⁺)

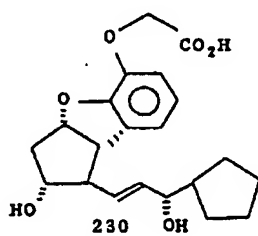
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₂H₂₈O₆, M⁺) 388.1875

実測値(M⁺) 388.1870

実施例 57

15-シクロペンテル-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂(230)



サンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3475, 3300, 2950, 2870,

1745, 1608, 1592, 1480,

1465, 1428, 1283, 1275,

1220, 1200, 1158, 1110,

1070, 1022, 980, 964, 942,

892, 857, 832, 790, 760,

730, 711cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 1.20-1.34(1H, m), 1.37-

1.71(6H, m), 1.78-1.89(1H, m), 1.91-2.07(2H, m), 2.32-

2.42(1H, m), 2.60-2.71(1H, m), 2.97-4.18(5H, 幅広い m),

4.67(2H, s), 5.12-5.21(1H, m), 5.54-5.64(2H, m), 6.70-

6.78(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 374(M⁺)

高分解能マスペクトル

15-シクロペンテル-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メチルエステル(118.7mg, 0.306mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定, 0.92ml, 0.918mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸(1規定, 0.92ml)を加え、メタノールを留去し、水(10ml)を加えて、酢酸エテル(30ml×4)で抽出した。ついで酢酸エテル層を飽和食塩水(30ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると、15-シクロペンテル-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂が単一生成物として115.0mg得られた(収率100%)。この構造は以下のデータにより確認した。

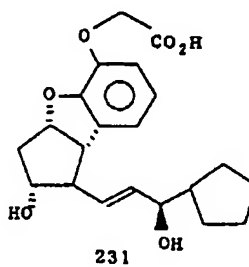
m.p. 152.5~153℃(アセトンと*n*-ヘキ

計算値(C₂₁H₂₆O₆, M⁺) 374.1729

実測値(M⁺) 374.1734

実施例 58

15-シクロペンテル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂(231)

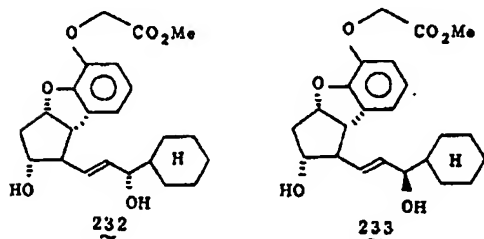


15-シクロペンテル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メチルエステル(121.5mg, 0.313

mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液 (1 規定、0.94 ml、0.939 mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混合物に塩酸 (1 規定、0.94 ml) を加え、メタノールを留去した後水 (20 ml) を加えて、酢酸エチル (30 ml × 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると 15-シクロヘキシル-15-エポ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン PGI₂ が単一生成物として 117.4 mg 得られた (収率 100%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 151~152℃ (アセトンとn-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)
IR (KBr 法) : 3360, 2945, 1733, 1703, 1615, 1588, 1482, 1455, 1420, 1353, 1315, 1275,

17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル (232) およびその 15-エポ体 (233)



15-シクロヘキシル-15-オキシ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ベンゾアート (1.55 g, 3.07 mmol) をメタノール (50 ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (1.14 g, 3.07 mmol) を加えて溶かし、-20℃で撹拌している中に水素化ホウ素ナトリ

1189, 1162, 1120, 1102, 1060, 1020, 992, 955, 929, 880, 850, 820, 790, 775, 737, 720, 625, 600 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.23-1.35 (1H, m), 1.38-1.72 (6H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 3.20-4.40 (5H, 幅広い m), 4.86 (2H, s), 5.13-5.21 (1H, m), 5.65-5.78 (2H, m), 6.68-6.84 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e) : 374 (M⁺)

高分解能マスマスペクトル

計算値 (C₂₁H₂₄O₆, M⁺) 374.1729

実測値 (M⁺) 374.1748

実施例 59

15-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 16,

ウム (108.7 mg, 2.87 mmol) を加えて 1 時間撹拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加えて、溶媒を留去した後、酢酸エチル (50 ml) を加え、生じた沈殿をヘイフロスパーセルでろ過した。その沈殿を酢酸エチル (50 ml × 3) で洗浄し、ついで酢酸エチル層を飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。ベンゼン共沸 (20 ml × 3) し、減圧により乾燥した後、無水メタノール (50 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド (5.22 規定、0.05 ml, 0.261 mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 ml)、ジアゾメタンのエーテル溶液 (10 ml) を加え、濃縮した後水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (30 ml × 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲ

ル、酢酸エチル/シクロヘキサノール=5:1)で分離精製すると低極性の留分として15-シクロヘキシル-15-エポ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(239.8mp, 0.596mmol, ^{17.4%})及び高極性の留分として15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(207.8mp, 0.516mmol, ^{16.8%})が9-6-2の収率で得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 91~92℃(酢酸エチルとシクロヘキサノールから再結晶、無色針状結晶)

計算値(C₂₃H₃₀O₆, M⁺) 402.2042

実測値(M⁺) 402.2052

15-シクロヘキシル-15-エポ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 102.5~103.5℃(酢酸エチルとシクロヘキサノールから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3380, 2920, 2845, 1735,

1615, 1590, 1482, 1456,

1431, 1375, 1297, 1275,

1260, 1193, 1163, 1108,

1092, 1060, 1018, 1003,

963, 888, 858, 827, 796,

771, 728, 656, 610cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.94-1.90(13H,

m), 2.04-2.13(1H, m),

2.50-2.67(2H, m), 3.48-3.56

IR(KBr法): 3360, 2920, 2860, 1769,

1732, 1609, 1587, 1483,

1459, 1434, 1364, 1293,

1236, 1196, 1178, 1113,

1103, 1066, 1027, 1007,

981, 975, 950, 920, 908,

890, 860, 827, 806, 783, 758,

722, 700, 680, 608cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.93-1.97(12H,

m), 2.00-2.10(1H, m), 2.34-

2.42(1H, m), 2.43-2.51(1H,

m), 2.60-2.69(1H, m), 3.44-

3.51(1H, m), 3.79(3H, s),

3.80-3.98(2H, m), 4.72(2H,

s), 5.15-5.24(1H, m), 5.55-

5.66(2H, m), 6.70-6.83(3H, m).

MASS(EI法, m/e): 402(M⁺)

高分解能マスマスペクトル

(1H, m), 3.79(3H, s), 3.87-

4.01(2H, m), 4.72(2H, s),

5.19-5.27(1H, m), 5.61-5.71

(2H, m), 6.70-6.85(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 402(M⁺)

高分解能マスマスペクトル

計算値(C₂₃H₃₀O₆, M⁺) 402.2042

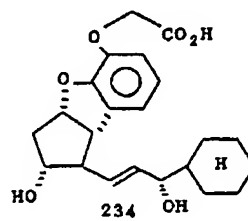
実測値(M⁺) 402.2051

実施例60

15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,

17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ

-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂(234)



15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(119.1mg, 0.296mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定, 0.89ml, 0.888mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混合物に塩酸(1規定, 0.89ml)を加え、メタノールを留去し、水(10ml)を加えて酢酸エチル(30ml×4)で抽出した。ついで酢酸エチル層を飽和食塩水(50ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂が単一生成物として105.3mg得られた(収率91.6%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 138~139℃(アセトンとn-ヘキサンから

再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3380, 2925, 2860, 1755, 1740, 1612, 1595, 1483, 1450, 1433, 1305, 1278, 1253, 1201, 1161, 1110, 1068, 1027, 1001, 969, 939, 917, 891, 857, 829, 792, 782, 729, 711cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃+CD₃SO₂d₆):

0.92-1.47(5H, m), 1.63-1.82(5H, m), 1.88-1.97(1H, m), 1.97-2.07(1H, m), 2.34-2.43(1H, m), 2.62-2.71(1H, m), 3.10-4.00(5H, 幅広いm), 4.67(2H, s), 5.13-5.22(1H, m), 5.53-5.63(2H, m), 6.71-6.84(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 388(M⁺)

高分解能マスマスペクトル

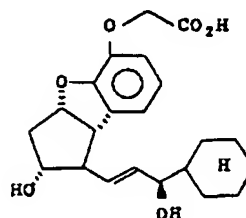
計算値(C₂₂H₂₈O₄, M⁺) 388.1886

実測値(M⁺) 388.1911

(以下余白)

実施例61

15-シクロヘキシル-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (235)



235

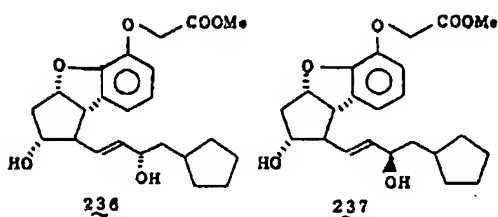
15-シクロヘキシル-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(124.8mg, 0.310mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定, 0.93ml, 0.929

mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。
 反応混合物に塩酸(1規定、0.93 ml)を加え、
 メタノールを留去した後、水(10 ml)を加えて
 酢酸エチル(30 ml×4)で抽出した。ついで酢
 酸エチル層を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水
 硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると15-シク
 ロヘキシル-15-エビ-2,5,6,7,16,
 17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
 -4,8-インター-m-フェニレンPGI₂が単一
 生成物として105.3 mg得られた(収率87.4%)。
 この構造は以下のデータにより確認した。
 m.p. 170°C(アセトンとn-ヘキサンから再
 結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3350, 2915, 2845, 1734,
 1704, 1614, 1589, 1482,
 1464, 1454, 1419, 1354,
 1317, 1275, 1190, 1181,
 1116, 1060, 1016, 996.

実施例62

16-シクロペンタール-2,5,6,7,17,
 18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,
 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステ
 ル(236)及びその15-エビ体(237)



16-シクロペンタール-15-オキサ-2,5,
 6,7,17,18,19,20-オクタノル-
 4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレン
 PGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート
 (1.8217 g, 3.61 mmol)をメタノール
 (50 ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物
 (1.35 g, 3.61 mmol)を加えて溶かし、水

980, 957, 929, 884, 849,
 819, 789, 774, 732, 719,
 624 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃+CD₃SCD₃, δ):

0.94-1.35(5H, m), 1.38-1.49
 (1H, m), 1.63-1.82(4H, m),
 1.83-1.92(1H, m), 2.01-2.10
 (1H, m), 2.47-2.54(1H, m),
 2.57-2.66(1H, m), 2.80-3.85
 (3H, 幅広いm), 3.85-3.97(2H,
 m), 4.63-4.73(2H, m), 5.17-
 5.23(1H, m), 5.63-5.74(2H,
 m), 6.70-6.86(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 388 (M⁺)

高分解能マスマスペクトル

計算値(C ₂₂ H ₂₈ O ₄ , M ⁺)	388.1886
実測値(M ⁺)	388.1881

冷下撹拌している中に水素化ホウ素ナトリウム
 (54.5 g, 1.44 mmol)を加えて30分間撹
 拌した。反応混合物に水(10 ml)を加え、濃縮
 した後水(10 ml)を加えて酢酸エチル(50 ml
 ×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100
 ml)、飽和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸
 ナトリウムで乾燥し、濃縮すると1.31 gの油状
 物が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(40 ml)に
 溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(50
 μl, 0.26 mmol)を加え、アルゴン気流下室温
 で一晩撹拌した。

反応混合物に酢酸(0.1 ml)を加え、濃縮した
 後水(30 ml)を加え、酢酸エチル(30 ml×3)
 で抽出した。有機層をあわせて水(60 ml)、飽
 和食塩水(60 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥した後濃縮すると1.21 gの油状物が得
 られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー

(シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサン＝
6／1)で精製すると、初めに低極性の16-シ
クロペンテル-15-エビ-2, 5, 6, 7,
17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキ
サ-4, 8-インタ-m-フェニレン-PGI₂メ
タルエステル(435mg, 1.08mmol)が30.0
%の収率で得られ、残って高極性の16-シクロ
ペンテル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19,
20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレンPGI₂メタルエステル(407.6
mg, 1.01mmol)が28.1%の収率で得られた。
これらの構造は以下のデータにより確認した。

16-シクロペンテル-2, 5, 6, 7, 17,
18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂メタルエス
テル
m.p. 105.0～106.0℃(酢酸エチルより再
結晶)

MASS (EI法, m/e): 402 (M⁺)

高分解能マスペクトル:

計算値(C₂₃H₃₀O₆, M⁺) 402.2042

実測値(M⁺) 402.2065

16-シクロペンテル-15-エビ-2, 5,
6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-
4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メタルエステル
m.p. 72.5～74.0℃(酢酸エチル／α-ヘキ
サン＝1／2より再結晶)

IR(KBr法): 3325, 2940, 2860, 1755,

1735, 1618, 1591, 1488,

1460, 1375, 1330, 1308,

1275, 1220, 1192, 1118,

1070, 1018, 976, 958, 890,

860, 830, 760, 725, 700,

555 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCCl₃, δ): 1.05-1.20(2H, m),

IR(KBr法): 3300, 2950, 2925, 2855,

1765, 1735, 1613, 1598,

1480, 1459, 1365, 1320,

1282, 1203, 1185, 1160,

1112, 1080, 1063, 1043,

1024, 970, 940, 892, 855,

825, 778, 755, 720, 680,

608, 530 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCCl₃, δ): 1.03-1.30(2H, m),

1.45-1.76(8H, m), 1.76-1.95

(3H, m), 2.03-2.15(1H, m),

2.42-2.55(1H, m), 2.58-2.69

(1H, m), 3.45-3.54(1H, m),

3.79(3H, s), 3.92-4.00(1H,

m), 4.09-4.22(1H, m), 4.72

(2H, s), 5.15-5.29(1H, m),

5.60-5.75(2H, m), 6.70-6.90

(3H, m)

1.45-1.71(8H, m), 1.75-1.96

(3H, m), 2.05-2.15(1H, m),

2.48-2.57(1H, m), 2.57-2.67

(1H, m), 3.48-3.56(1H, m),

3.79(3H, s), 3.94-4.03(1H,

m), 4.16-4.23(1H, 幅広いs),

4.73(2H, s), 5.18-5.28(1H,

m), 5.65-5.75(2H, m), 6.70-

6.85(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 402 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₃H₃₀O₆, M⁺) 402.2042

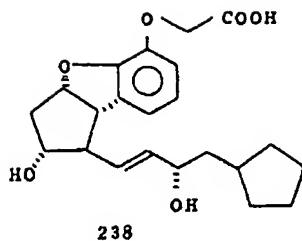
実測値(M⁺) 402.2056

実施例63

16-シクロペンテル-2, 5, 6, 7, 17,

18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4,

8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (238)



16-シクロペンテン-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メタルエステル (199.5 mg, 0.496 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml, 1.5 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で一晩撹拌した。反応混合物に1規定塩酸 (1.5 ml, 1.5 mmol) を加え、さらに水 (30 ml) を加えて酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると16-シクロペンテン-2,

3.37-3.47 (1H, m), 3.55-4.05 (2H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 4.66 (2H, s), 5.13-5.20 (1H, m), 5.55-5.68 (2H, m), 6.66-6.78 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 388 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₂H₂₈O₆, M⁺) 388.1885

実測値 (M⁺) 388.1891

実施例64

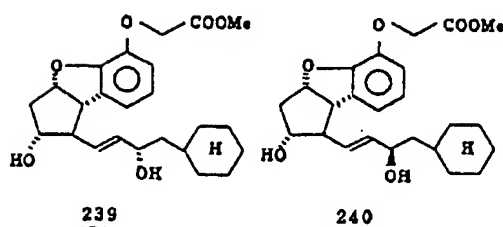
16-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メタルエステル (239) 及びその15-エピ体 (240)

5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ (184.0 mg, 0.474 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 156.0~157.0℃ (THF/h-ヘキサン = 1/2より再結晶)

IR(KBr法): 3380, 2940, 2860, 1760, 1740, 1613, 1585, 1484, 1430, 1280, 1200, 1160, 1112, 1080, 1025, 980, 960, 938, 885, 855, 820, 785, 760, 728 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.08-1.22 (2H, m), 1.47-1.71 (6H, m), 1.75-1.95 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.60-2.62 (1H, m), 2.62-2.73 (1H, m),



16-シクロヘキシル-15-オキサ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂メタルエステル, 11-ベンゾアート (1.5817 g, 3.05 mmol) をメタノール (50 ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (1.14 g, 3.05 mmol) を加えて溶かし、水冷下撹拌している中に水酸化ホウ素ナトリウム (34.7 mg, 0.92 mmol) を加えて10分間撹拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加え、濃縮した後水 (10 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (100

ml)、飽和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮すると1.54 gの油状物が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(40 ml)に溶かし、5.2.2規定のナトリウムメトキシド(54 ml, 0.28 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml)を加え、濃縮した後水(30 ml)を加え、酢酸エタール(30 ml×3)で抽出した。有機層を合わせ水(60 ml)、飽和食塩水(60 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると1.15 gの油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：酢酸エタール/シクロヘキサン=6/1)で精製すると、初めに低極性の16-シクロヘキシル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂メタルエステル(456.2 mg, 1.10 mmol)

が35.9%の収率で得られ、次いで高極性の16-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂メタルエステル(501.4 mg, 1.21 mmol)が39.5%の収率で得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂メタルエステル
m.p. 122.5~123.0℃(アセトン/α-ヘキサン=3/1より再結晶)

IR(KBr法): 3400, 2920, 2850, 1762, 1735, 1620, 1590, 1490, 1460, 1432, 1280, 1260, 1240, 1198, 1110, 1023, 1002, 962, 861, 762, 730,

605, 520 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.88-1.04(2H, m),

1.11-1.32(3H, m), 1.32-1.56(3H, m), 1.62-1.83(6H, m), 2.02-2.10(1H, m), 2.10-2.25(1H, 幅広い), 2.43-2.52(1H, m), 2.61-2.70(1H, m), 3.44-3.50(1H, m), 3.79(3H, s), 3.91-4.00(1H, 幅広い), 4.21-4.29(1H, 幅広い), 4.72(2H, s), 5.17-5.25(1H, m), 5.57-5.70(2H, m), 6.73-6.82(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 416(M⁺)

高分解能マススペクトル:

計算値(C₂₄H₃₂O₆, M⁺) 416.2199
実測値(M⁺) 416.2183

16-シクロヘキシル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-4-オキサ-4, 8-インター-m-フエニレンPGI₂メタルエステル

m.p. 78.5~81.0℃(アセトン/α-ヘキサン=1/2より再結晶)

IR(KBr法): 3260, 2910, 2845, 1738, 1612, 1583, 1480, 1442, 1356, 1302, 1282, 1265, 1237, 1197, 1155, 1108, 1072, 1017, 988, 963, 940, 880, 857, 840, 822, 778, 753, 720, 655 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.88-1.04(2H, m),

1.10-1.32(3H, m), 1.32-1.55(4H, m), 1.62-1.84(6H, m), 2.40-2.51(1H, m), 2.51-2.59(1H, m), 2.60-2.68(1H, m),

3.50-3.56 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.94-4.02 (1H, m), 4.24-4.31 (1H, 幅広い s), 4.72 (2H, s), 5.20-5.27 (1H, m), 5.63-5.75 (2H, m), 6.72-6.86 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 416 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{32}O_6, M^+$) 416.2199

実測値 (M^+) 416.2186

(以下余白)

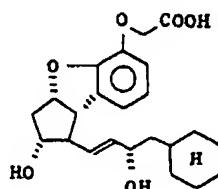
酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機層をあわせて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると16-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ (244.2 mg, 0.61 mmol) が定量的に単一生成物として得られた。この構造は以下のデータにより確認した。
m.p. 162.0~163.0 °C (酢酸エチル/ *n*-ヘキサン = 3/1 より再結晶)

IR (KBr法): 3380, 2920, 2848, 1768, 1735, 1610, 1585, 1480, 1428, 1282, 1250, 1192, 1110, 1073, 1015, 973, 940, 882, 858, 820, 782, 758, 725, 600, 520 cm^{-1}

NMR (400MHz, $CDCl_3, \delta$): 0.88-1.03 (2H, m), 1.22-1.37 (4H, m), 1.37-1.56

実施例 6 5

16-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ (241)



241

16-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ メタルエステル (253.0 mg, 0.61 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 ml, 1.8 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で一晩攪拌した。反応混合物に1規定塩酸 (1.8 ml) を加え、さらに水 (30 ml) を加え

(2H, m), 1.62-1.88 (5H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 3.20-3.60 (3H, m), 3.78-3.91 (1H, m), 4.15-4.23 (1H, m), 4.67 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, m), 5.51-5.65 (2H, m), 6.70-6.78 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 402 (M^+)

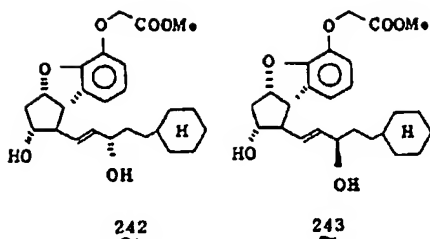
高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{23}H_{30}O_6, M^+$) 402.2042

実測値 (M^+) 402.2021

実施例 6 6

17-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ メタルエステル (242) およびその15-エピ体 (243)



17-シクロヘキシル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 1.1-ベンゾアート(2.0237g, 3.80 mmol)をメタノール(50 ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(1.4158g, 3.80 mmol)を加えて溶かし、-10℃で攪拌している中へ水素化ホウ素ナトリウム(4.8.0mg, 1.14 mmol)を加えて、10分間攪拌した後水(50 ml)を加え、10分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(40 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml)、飽和食塩水(100

ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(35g)で乾燥した後濃縮すると2.0312gの油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン(10 ml×2)で共沸乾燥した後、無水メタノール(15 ml)を加えて溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.07 ml, 0.38 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml)を加え、濃縮した後、残渣に水(15 ml)を加えて酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(30g)で乾燥した後濃縮すると1.9191gの油状物が得られた。

この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン, 3:1)で精製すると、始めに低極性の17-シクロヘキシル-15-エポ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-

m-フェニレンPGI₂メチルエステル(613.2mg, 1.43 mmol)が38%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。続いて高極性の留分から17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(557.3mg, 1.30 mmol)が34%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータより確認した。

17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 99~100℃

IR(KBr法): 3425, 2910, 2850, 1739, 1603, 1582, 1482, 1451, 1428, 1402, 1367, 1335,

1300, 1274, 1260, 1240, 1190, 1172, 1105, 1023, 1001, 971, 886, 864, 840, 825, 803, 764, 727, 616, 608 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.84-0.95(2H, m), 1.11-1.35(6H, m), 1.48-1.76(7H, m), 1.76-1.81(1H, 幅広い), 2.01-2.09(1H, m), 2.08-2.13(1H, 幅広い), 2.44-2.52(1H, m), 2.62-2.68(1H, m), 3.47(1H, t, J=8.3Hz), 3.79(3H, s), 3.92-3.99(1H, m), 4.06-4.13(1H, m), 4.73(2H, s), 5.16-5.23(1H, m), 5.58-5.68(2H, m), 6.73-6.83(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 430 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{25}H_{34}O_4, M^+$) 430.2355実測値 (M^+) 430.2340

17-シクロヘキシル-15-エビ-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ
-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチル
エステル

m.p. 104.5~105°C

IR(KBr法): 3300, 2905, 2850, 1740,

1618, 1580, 1481, 1452,

1443, 1345, 1310, 1292,

1271, 1202, 1181, 1162,

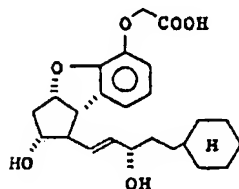
1109, 1072, 1023, 998,

965, 943, 882, 863, 844, 825,

783, 760, 724, 660 cm^{-1} NMR(400MHz, $CDCl_3, \delta$): 0.83-0.94(2H, m),

1.11-1.37(6H, m), 1.52-1.78

(9H, m), 2.04-2.11(1H, m),



244

17-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 18,

19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

(221.2mg, 0.51mmol)をメタノール(10

ml)に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液

(1.54ml, 1.54mmol)を加え、アルゴン気流

下室温で一晩撹拌した。反応混合物に1規定塩酸

(1.7ml)を加え、さらに水(15ml)を加えて、

酢酸エチル(15ml×3)で抽出した。有機層を

合わせて水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で

洗い、無水硫酸ナトリウム(25g)で乾燥した

後蒸留すると、17-シクロヘキシル-2, 5,

250-255(1H, m), 260-268

(1H, m), 3.52(1H, t, J=8.3

Hz), 3.79(3H, s), 3.95-4.01(1H,

m), 4.11-4.16(1H, m), 4.73

(2H, s), 5.20-5.25(1H, m),

5.62-5.72(2H, m), 6.72-6.84

(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 430(M^+)

高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{25}H_{34}O_4, M^+$) 430.2355実測値 (M^+) 430.2327

実施例67

17-シクロヘキシル-2, 5, 6, 7, 18,

19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂(244)

6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オ
キサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂

(211.9mg, 0.51mmol)が単一生成物として

定量的に得られた。これをTHF/シクロヘキサン

(3:2)から再結晶すると無色針状晶が得られ

た。この構造は、以下のデータより確認した。

m.p. 158~159°C

IR(KBr法): 3400(3700-2250), 2910,

2840, 1742, 1611, 1585,

1482, 1452, 1433, 1292,

1258, 1202, 1168, 1121,

1022, 960, 940, 883, 855,

823, 788, 760, 721 cm^{-1} NMR(400MHz, $CDCl_3, \delta$): 0.84-0.95(2H, m),

1.10-1.35(6H, m), 1.42-1.77

(7H, m), 1.97-2.05(1H, m),

2.32-2.40(1H, m), 2.59-2.68

(1H, m), 3.39-3.44(1H, m),

3.82-3.99 (1H, m), 4.02-4.08
(1H, m), 5.13-5.18 (1H, m),
5.56-5.64 (2H, m), 6.73-6.78
(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 416 (M^+)

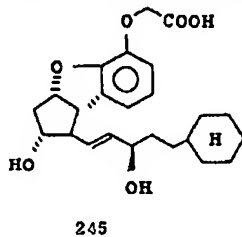
高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{32}O_6, M^+$) 416.2198

実測値 (M^+) 416.2175

実施例 68

17-シクロヘキシル-15-エビ-2, 5,
6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オ
キサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂(245)



下のデータより確認した。

m.p. 142-143.5℃

IR (KBr法): 3400 (3700-2200), 2910,
2850, 1735, 1703, 1610,
1596, 1482, 1452, 1421,
1285, 1195, 1163, 1148,
1063, 1021, 996, 959, 883,
852, 796, 778, 733 cm^{-1}

NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.83-0.95 (2H, m),
1.08-1.39 (6H, m), 1.50-1.77
(7H, m), 2.01-2.10 (1H, m),
2.43-2.49 (1H, m), 2.57-2.67
(1H, m), 2.0-4.0 (3H, 幅広い s),
3.48 (1H, t, $J=8.3Hz$), 3.90-
3.97 (1H, m), 4.06-4.12 (1H,
m), 4.67 (2H, s), 5.17-5.22
(1H, m), 5.63-5.74 (2H, m),
6.70-6.85 (3H, m)

17-シクロヘキシル-15-エビ-2, 5,
6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オ
キサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メ
チルエステル (226.4 mg, 0.53 mmol) をメタ
ノール (10 ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリ
ウム水溶液 (1.58 ml, 1.58 mmol) を加え、ア
ルゴン気流下室温で一晩攪拌した。反応混合物に
1規定塩酸 (1.7 ml) を加え、さらに水 (15 ml)
を加えて、酢酸エチル (15 ml \times 3) で抽出した。
有機層を合わせて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50
ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (25 g) で乾
燥した後蒸餾すると、17-シクロヘキシル-
15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20
-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m
-フェニレンPGI₂ (204.8 mg, 0.49 mmol)
が単一生成物として93%の収率で得られた。こ
れをアセトン/シクロヘキサン (2:1) から再
結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以

MASS (EI法, m/e): 416 (M^+)

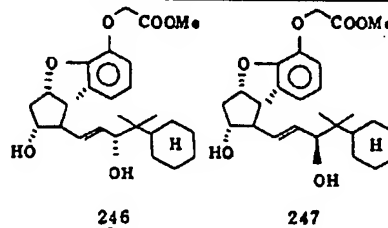
高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{32}O_6, M^+$) 416.2198

実測値 (M^+) 416.2206

実施例 69

16-シクロヘキシル-16-メチル-2, 5,
6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オ
キサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メ
チルエステル (246) およびその15-エビ体 (247)



16-シクロヘキシル-16-メチル-15-
オキサ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘ
プタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フ

エニレン PGI_2 メチルエステル, 11-アセト
 ト (1.5814 g, 3.35 mmol) をメタノール (70
 ml) にとし、三塩化セリウム・7水和物 (1.248
 g, 3.35 mmol) を加えて溶かし、氷冷下撹拌し
 ている中へ水素化ホウ素ナトリウム (84.4 mg,
 2.02 mmol) を加えて、30分間撹拌した後、飽
 和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、
 10分間撹拌した。反応混合物をセライトを用い
 て吸引ろ過し、酢酸エチル (200 ml) で洗い、
 ろ液を濃縮した後、残渣を酢酸エチル (30 ml \times
 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (100 ml)、
 飽和食塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリ
 ウム (30 g) で乾燥した後濃縮すると、1.5321
 g の油状物が得られた。

次にこの油状物をペンゼン (10 ml \times 2) で共
 沸乾燥した後、無水メタノール (20 ml) を加え
 て溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド
 (0.03 ml, 0.17 mmol) を加え、アルゴン気流

20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ
 -m-フェニレン PGI_2 メチルエステル (563.8
 mg, 1.31 mmol) が39%の収率で得られた。こ
 れを THF/n-ヘキサン (1:1) から再結晶す
 ると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下
 のデータより確認した。

16-シクロヘキシル-16-メチル-2,5,
 6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オ
 キサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メ
 チルエステル

m.p. 132-133°C

IR (KBr法): 3350, 2920, 2850, 1760,

1613, 1588, 1481, 1460,

1404, 1368, 1290, 1218,

1199, 1181, 1160, 1119,

1075, 1025, 1005, 990,

973, 942, 891, 860, 830, 780,

758, 721, 680, 640, 603 cm^{-1}

下置留で3時間撹拌した。反応混合物に酢酸 (0.05
 ml) を加え、濃縮した後残渣に水 (15 ml) を加
 えて、酢酸エチル (15 ml \times 3) で抽出した。有
 機層を合わせて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50
 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (20 g) で乾
 燥した後濃縮すると、1.4918 g の油状物が得ら
 れた。

この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリ
 カゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン, 1:1)
 によつて精製すると、始めに低極性の16-シク
 ロヘキシル-16-メチル-15-エビ-2,5,
 6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オ
 キサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メ
 チルエステル (454.7 mg, 1.05 mmol) が31
 %の収率で得られた。これを THF/n-ヘキサン
 (2:3) から再結晶すると無色針状晶が得られ
 た。続いて高極性の留分から16-シクロヘキシ
 ル-16-メチル-2,5,6,7,18,19,

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.78 (3H, s), 0.87

(3H, s), 0.93-1.38 (7H, m),

1.4-1.88 (6H, m), 2.04-2.11

(1H, m), 2.47-2.54 (1H, m),

2.61-2.68 (1H, m), 3.49 (1H,

t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.79 (3H, s),

3.92-3.99 (1H, m), 4.09 (1H,

d, $J=6.84\text{Hz}$), 4.73 (2H, s),

5.18-5.26 (1H, m), 5.63-5.80

(2H, m), 6.71-6.86 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 444 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6, \text{M}^+$) 444.2512

実測値 (M^+) 444.2519

16-シクロヘキシル-16-メチル-15-エ
 ビ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ
 ノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニ
 レン PGI_2 メチルエステル

m.p. 111-112.5 °C

IR (KBr 法) : 3380, 2980, 2925, 2856,

1761, 1609, 1591, 1488,

1462, 1342, 1310, 1294,

1243, 1215, 1190, 1178,

1161, 1119, 1088, 1068,

1048, 997, 964, 952, 892,

864, 790, 760, 723, 680,

619 cm^{-1} NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.77 (3H, s), 0.88

(3H, s), 0.93-1.38 (7H, m),

1.4-1.7 (2H, 幅広い s), 1.61-

1.83 (4H, m), 2.07-2.14 (1H,

m), 2.53-2.67 (2H, m), 3.53

(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.79 (3H,

s), 3.94-4.00 (1H, m), 4.11

(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.73 (2H,

s), 5.22-5.28 (1H, m), 5.65-

キサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メ
 チルエステル (224 mg, 0.52 mmol) をメタ
 ノール (20 ml) に溶かし、1 規定水酸化
 ナトリウム水溶液 (1.56 ml, 1.56 mmol)
 を加え、アルゴン気流下室温で一晩撹拌した。反
 応混合物に1 規定塩酸 (2 ml) を加え、微細した
 後抽出に水 (10 ml) を加えて酢酸エチル (10
 ml \times 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (30
 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸ナ
 トリウム (10 g) で乾燥した後濃縮すると16
 -シクロヘキシル-16-メチル-2, 5, 6,
 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ
 -4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 (217.2
 mg, 0.52 mmol) が単一生成物として定量的に得
 られた。これを酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1)
 から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構
 造は以下のデータより確認した。

m.p. 143-144 °C

5.78 (2H, m), 6.72-6.84

(3H, m)

MASS (EI 法, m/e) : 444 (M^+)

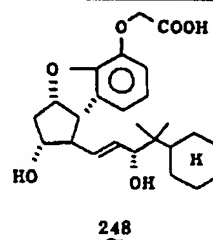
高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4, M^+$) 444.2512実測値 (M^+) 444.2510

実施例 70

16-シクロヘキシル-16-メチル-2, 5,

6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オ

キサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI_2 (248)

16-シクロヘキシル-16-メチル-2, 5,

6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オ

IR (KBr 法) : 3400 (3655-2290), 2950,

2925, 2855, 1741, 1618,

1589, 1481, 1460, 1430,

1360, 1290, 1245, 1183,

1112, 1085, 1068, 1028,

974, 950, 860, 760, 728 cm^{-1} NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.76 (3H, s), 0.86

(3H, s), 0.90-1.40 (7H, m),

1.60-1.85 (4H, m), 1.98-2.08

(1H, m), 2.43-2.55 (1H, m),

2.56-2.67 (2H, m), 3.42-3.54

(1H, m), 3.85-3.94 (1H, m),

3.7-4.3 (3H, 幅広い s), 4.67

(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 4.75 (1H,d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.14-5.23 (1H,

m), 5.56-5.71 (2H, m), 6.70-

6.86 (3H, m)

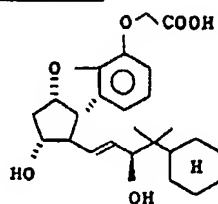
MASS (EI 法, m/e) : 430 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{25}H_{34}O_4, M^+$) 430.2355実測値 (M^+) 430.2342

実施例71

16-シクロヘキシル-16-メチル-15-
エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプ
タノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂ (249)



249

16-シクロヘキシル-16-メチル-15-
エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプ
タノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂ メチルエステル (118.1mg, 0.27

1453, 1362, 1323, 1273,
1249, 1190, 1178, 1150,
1093, 1018, 983, 964, 954,
888, 864, 741, 728, 785, 761,
719, 624 cm^{-1}

NMR(400MHz, $CDCl_3, \delta$): 0.77 (3H, s), 0.88
(3H, s), 0.93-1.38 (7H, m),
1.4-1.7 (2H, 幅広い s), 1.01-
1.83 (4H, m), 2.07-2.14 (1H,
m), 2.53-2.67 (2H, m), 3.53
(1H, t, $J=8.3Hz$), 3.79 (3H,
s), 3.94-4.00 (1H, m), 4.11
(1H, d, $J=5.86Hz$), 4.73 (2H,
s), 5.22-5.28 (1H, m), 5.85-
5.78 (2H, m), 6.72-6.84 (3H,
m)

MASS (EI法, m/e): 430 (M^+)

mmol)をメタノール (15 ml) に溶かし、1 規定
水酸化ナトリウム水溶液 (0.82 ml, 0.82 mmol)
を加え、アルゴン気流下室温で9時間攪拌した。
反応混合物に1 規定塩酸 (1 ml) を加え、激烈し
た後残渣に水 (10 ml) を加えて、酢酸エチル (10
ml \times 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (30
ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸ナ
トリウム (10 g) で乾燥した後濃縮すると、16-
シクロヘキシル-16-メチル-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (112.2mg, 0.27
mmol) が単一生成物として定量的に得られた。こ
れを酢酸エチル/シクロヘキサン (5:1) から
再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は
以下のデータより確認した。

m.p. 89-90°C

IR (KBr法): 3370 (3675-2180), 2905,
2852, 1735, 1685, 1601.

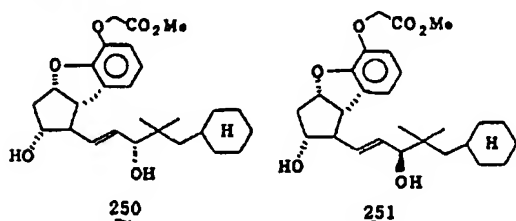
高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{25}H_{34}O_4, M^+$) 430.2355実測値 (M^+) 430.2353

(以下空白)

実施例 7 2

17-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(250)およびその15-エピ体(251)



17-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-15-オキサ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル,11-アセテート(1.3136g,2.77mmol)をメタノール(50ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(1.03g,2.77mmol)を加えて溶か

酸エチル/シクロヘキサン=3:1)で分離精製すると、低極性の留分として17-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-15-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(0.4594g,1.00mmol)及び高極性の留分として17-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(0.3806g,0.830mmol)が6-6-14の状態で得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。17-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル m.p 109~110.5℃(酢酸エチルとn-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

し、-15℃で攪拌している中に水酸化ナトリウム(63.5mg,1.88mmol)を加えて、30分間攪拌した。反応混合物に水(10ml)を加えて有機層を留去した後酢酸エチル(50ml)を加え、生じた沈殿をハイフラスナーセルでろ過し、その沈殿を酢酸エチル(50ml×3)で洗浄し、ついで酢酸エチル層を水(50ml)および飽和食塩水(50ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。ベンゼン共沸(20ml×3)および減圧により乾燥した後、無水メタノール(40ml)に溶かし、ナトリウムメトキシド(5.22規定,0.03ml,0.157mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸を加えてpH7とし、濃縮した後水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×4)で抽出し、酢酸エチル層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢

IR(KBr法): 3305, 2925, 1850, 1756, 1611, 1586, 1481, 1459, 1441, 1371, 1291, 1255, 1248, 1211, 1189, 1173, 1163, 1118, 1088, 1081, 1031, 1015, 995, 968, 948, 893, 861, 840, 785, 758, 725, 711, 678cm⁻¹
NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.43(14H, m), 1.58-1.92(6H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.30-2.42(1H, 幅広い), 2.43-2.52(1H, m), 2.61-2.70(1H, m), 3.47(1H, t, J=8.79Hz), 3.79(3H, s), 3.82(1H, d, J=6.84Hz), 3.89-3.97(1H, m), 4.72(2H, s), 5.17-5.23(1H, m), 5.58-5.71(2H, m), 6.71-6.82(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 458 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₇H₃₈O₄, M⁺) 458.2668実測値 (M⁺) 458.2696

17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル-

15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20

-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m

-フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p 107.5~108.5℃ (アセトンとn-ヘキ

サンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3485, 2920, 2850, 1698,

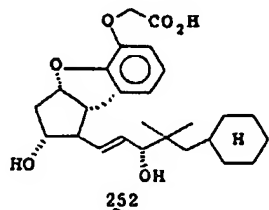
1616, 1588, 1488, 1461,

1428, 1381, 1356, 1321,

1285, 1273, 1195, 1160,

1100, 1065, 1025, 1000,

975, 958, 943, 860, 798,

760, 733, 720cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.86-1.04(8H, m),

17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル-

-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノ

ル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレ

ンPGI₂メチルエステル(136.5mg, 0.298

mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、水酸

化ナトリウム水溶液(1規定0.89ml, 0.894

mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。

反応混合物に塩酸(1規定)を加えてpH2とした

後メタノールを留去し、水(10ml)を加えて酢

酸エタノール(20ml×4)で抽出した。ついで酢酸

エタノールを水(20ml)および飽和食塩水(20

ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮

1.04-1.43(6H, m), 1.47-1.80

(7H, m), 2.04-2.12(1H, m),

2.51-2.58(1H, m), 2.59-2.68

(1H, m), 3.52(1H, d, J=8.30

Hz), 3.79(3H, s), 3.86(1H,

d, J=5.37Hz), 3.93-4.01(1H,

m), 4.73(2H, s), 5.20-5.27

(1H, m), 5.63-5.77(2H, m),

6.71-6.85(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 458 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₇H₃₈O₄, M⁺) 458.2667実測値 (M⁺) 458.2664

実施例73

17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル

-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノ

ル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレ

ンPGI₂(252)

すると17-シクロヘキシル-16, 16-ジメ

チル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプ

タノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエ

ニレンPGI₂が単一生成物として132.4mg得ら

れた(収率99.9%)。この構造は以下のデータ

により確認した。

m.p. 151~153℃(酢酸エタノールとn-ヘキ

サンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3420, 2930, 2860, 1738,

1615, 1588, 1483, 1448,

1428, 1385, 1363, 1282,

1242, 1182, 1160, 1115,

1025, 990, 972, 952, 892,

857, 830, 792, 761, 728cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃+CD₃SCD₃, δ):

0.83-1.45(14H, m), 1.58-

1.79(5H, m), 1.95-2.06(1H,

m), 2.32-2.41(1H, m), 2.62-

2.71 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J=7.81\text{Hz}$), 3.80-3.88 (1H, m), 3.90-4.60 (2H, 幅広い), 4.67 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, m), 5.82-5.69 (2H, m), 6.60-6.80 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 444 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{34}O_6, M^+$) 444.2512

実測値 (M^+) 444.2482

実施例 7 4

17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン PGI_2 (253)

で乾燥後、濃縮すると17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン PGI_2 が単一生成物として13.86g得られた(収率97.4%)。この構造は以下のデータにより確認した。
m.p. 77~78℃(アセトンとn-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3375, 2925, 2845, 1735,

1618, 1591, 1483, 1461,

1443, 1381, 1361, 1277,

1247, 1190, 1110, 1027,

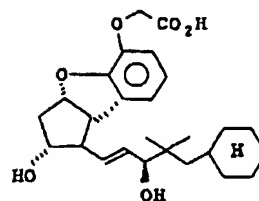
971, 891, 861, 795, 763,

728 cm^{-1}

$\text{NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{SCD}_3, \delta)$:

0.84-1.04 (8H, m), 1.04-1.42

(6H, m), 1.58-1.76 (5H, m),



253

17-シクロヘキシル-16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン PGI_2 メチルエステル (146.9mg, 0.320mmol) をメタノール (20ml) に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液 (1規定0.96ml, 0.961mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸 (1規定) を加えてpH 2とした後メタノールを溜去し、水 (10ml) を加えて酢酸エチル (20ml \times 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を水 (20ml) および飽和食塩水 (20ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム

2.00-2.10 (1H, m), 2.49-2.63 (2H, m), 3.40-3.78 (3H, 幅広い m), 3.85 (1H, d, $J=4.88\text{Hz}$), 3.93-4.01 (1H, m), 4.64-4.76 (2H, m), 5.18-5.24 (1H, m), 5.62-5.75 (2H, m), 6.70-6.85 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 444 (M^+)

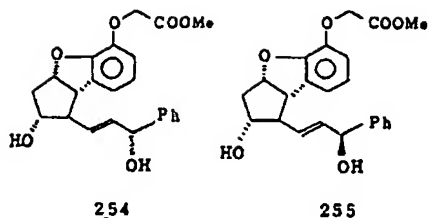
高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{34}O_6, M^+$) 444.2512

実測値 (M^+) 444.2513

実施例 7 5

15-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ノナノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン PGI_2 メチルエステル (254) およびその15-エビ体 (255)



15-オキソ-15-フェニル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メタルエステル, 11-ベンゾアート (1.58 g, 3.17 mmol) をメタノール (120 ml) に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物 (1.58 g, 3.17 mmol) を加えて0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (60.0 mg, 1.59 mmol) をゆつくり加えた。0℃で5分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチル (80 ml) を加えてろ過し、沈殿物を酢酸エチル

(1.14 mmol, 収率36.0%) および高極性の留分として白色結晶の15-フェニル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メタルエステル (470 mg, 1.19 mmol, 収率37.5%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

15-フェニル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メタルエステル

m.p. 135~136℃ (酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr 法): 3270, 2970, 1750, 1620,

1600, 1490, 1460, 1440,

1400, 1350, 1310, 1280,

1250, 1220, 1110, 1050,

1000, 990, 970, 940, 870,

840, 810, 770, 730, 710,

(20 ml × 2) で洗い、ろ液を合わせて水、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウム乾燥後、濃縮すると1.72 gの油状物が得られた。

次にアルゴン雰囲気下で無水メタノール (40 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5.22規定, 0.15 ml, 0.793 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (40 ml) で抽出した。水層を酢酸エチル (15 ml × 2) で再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をメルク社ローパーカラム (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=4:1) で分離精製すると、低極性の留分として白色結晶の15-フェニル-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI_2 メタルエステル (451 mg,

610, 550, 520 cm^{-1})

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 2.06 (1H, ddd, $J=4.9, 8.3, 13.7 \text{ Hz}$), 2.19 (1H, d, $J=4.9 \text{ Hz}$), 2.30 (1H, d, $J=3.7 \text{ Hz}$), 2.52 (1H, d, $J=8.0 \text{ Hz}$), 2.63 (1H, $J=6.4, 7.3, 13.7 \text{ Hz}$), 3.49 (1H, t, $J=8.0 \text{ Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.71 (2H, s), 5.20 (1H, ddd, $J=4.9, 7.3, 8.0 \text{ Hz}$), 5.25 (1H, dd, $J=3.7, 5.4 \text{ Hz}$), 5.75-5.9 (2H, m), 6.71 (3H, s), 7.25-7.4 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 396 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6$ として) 実測値

C: 69.68

C: 69.72

H: 6.10

H: 6.06

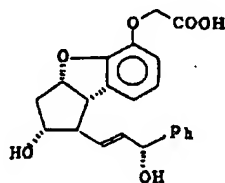
15-フェニル-15-エビ-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-
オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル

m.p. 110.5~111.5℃(酢酸エチルから再
結晶)

IR(KBr法): 3300, 2970, 2880, 1770,
1740, 1620, 1600, 1490,
1460, 1440, 1390, 1340,
1330, 1300, 1280, 1270,
1220, 1200, 1120, 1110,
1040, 1000, 970, 960,
900, 870, 860, 840, 820,
790, 770, 760, 750, 730,
700, 660, 640, 610, 550,
530cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.87(1H, d, J=
5.4Hz), 2.0-2.15(2H, m),

8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (256)



256

15-フェニル-2,5,6,7,16,17,
18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステ
ル(200mg, 0.505mmol)をメタノール
(20ml)に溶かし、この溶液に1規定の水酸化
ナトリウム水溶液(3ml, 3mmol)を加え、室
温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣
に水(20ml)を加え、1規定塩酸(3ml)にて
中和し、酢酸エチル(40ml, 20ml×2)で抽
出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると210mg

256(1H, q, J=8.2Hz), 2.61
(1H, ddd, J=6.4, 7.3, 13.7Hz),
3.54(1H, t, J=8.2Hz), 3.78
(3H, s), 3.9-4.0(1H, m),
4.71(2H, s), 5.22(1H, ddd,
J=4.9, 7.3, 8.2Hz), 5.25-5.3
(1H, m), 5.79(1H, dd, J=8.2,
15.1Hz), 5.86(1H, dd, J=5.4,
15.1Hz), 6.7-6.85(3H, m),
7.3-7.5(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 396(M⁺)

元素分析

計算値(C₂₃H₂₄O₆として) 実測値

C: 69.68 C: 69.85

H: 6.10 H: 6.05

実施例76

15-フェニル-2,5,6,7,16,17,
18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,

の粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エチル-
エタノール-ヘキサンで再結晶すると、白色結晶
の15-フェニル-2,5,6,7,16,17,
18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂(128mg,
0.335mmol)が66.4%の収率で得られた。
この構造は以下のデータにより確認した。

m.p 136~137℃

IR(KBr法): 3430, 3050, 2970, 2940,
1740, 1630, 1600, 1490,
1470, 1440, 1390, 1350,
1300, 1290, 1230, 1200,
1170, 1110, 1080, 1020,
970, 950, 910, 870, 770,
730, 700, 580, 570, 550,
500cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 1.71(1H, ddd,
J=5.9, 9.8, 13.2Hz), 2.15-

2.25 (1H, m), 2.45-2.6 (1H, m),
 3.40 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 3.7-3.8
 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.8-4.9
 (1H, m), 5.0-5.15 (2H, m),
 5.4-5.5 (1H, m), 5.63 (1H, dd,
 $J=6.1, 15.2\text{Hz}$), 5.75 (1H, dd,
 $J=7.8, 15.2\text{Hz}$), 6.5-6.7 (3H,
 m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.45
 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 346 (M-2H₂O)⁺

元素分析

計算値 (C ₂₂ H ₂₂ O ₆ として)	実測値
C: 69.10	C: 68.86
H: 5.80	H: 5.87

実施例 77

15-フェニル-15-エビ-2, 5, 6, 7,
 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキ
 サ-4, 8-インタ-m-フェニレン PQI₂ (257)

をエタノール/酢酸エチルで再結晶すると白色結
 晶の15-フェニル-15-エビ-2, 5, 6,
 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-
 4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
 PQI₂ (119mg, 0.312mmol) が61.8%
 の収率で得られた。この構造は以下のデータによ
 り確認した。

m.p. 140~141℃

IR (KBr法): 3450, 3030, 2940, 1730,

1620, 1590, 1490, 1470,

1430, 1380, 1350, 1320,

1300, 1280, 1240, 1200,

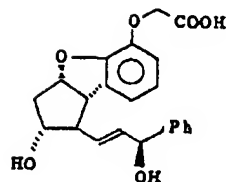
1110, 1090, 1070, 1030,

980, 950, 900, 860, 800,

770, 730, 700, 600, 500,

480cm⁻¹

NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 1.71 (1H, ddd,
 $J=5.9, 9.3, 13.2\text{Hz}$), 2.15-2.3



257

15-フェニル-15-エビ-2, 5, 6, 7,
 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-
 オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PQI₂
 メチルエステル (200mg, 0.505mmol) を
 メタノール (20ml) に溶かし、この溶液に1規
 定の水酸化ナトリウム水溶液 (3ml, 3mmol)
 を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃
 縮し、残渣に水 (20ml) を加え、1規定塩酸
 (3ml) にて中和し、酢酸エチル (40ml, 20
 ml×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩
 水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮
 すると203mgの粗結晶が得られた。この粗結晶

(1H, m), 2.45-2.6 (1H, m),
 3.43 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 3.7-
 3.8 (1H, m), 4.63 (2H, s),
 4.8-4.9 (1H, m), 5.0-5.15 (2H,
 m), 5.4-5.5 (1H, m), 5.62 (1H,
 dd, $J=6.3, 15.1\text{Hz}$), 5.77 (1H,
 dd, $J=7.8, 15.1\text{Hz}$), 6.65-6.8
 (3H, m), 7.2-7.25 (1H, m),
 7.3-7.45 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 346 (M-2H₂O)⁺

元素分析

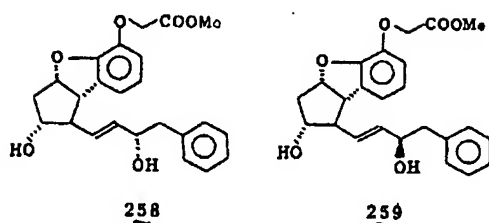
計算値 (C₂₂H₂₂O₆として) 実測値

C: 69.10	C: 68.86
H: 5.80	H: 5.89

実施例 78

16-フェニル-2, 5, 6, 7, 17, 18,
 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-
 インタ-m-フェニレン PQI₂ メチルエステル

(258)及びその15-エピ体(259)



15-オキソ-16-フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアート(1.7g, 3.32 mmol)をメタノール(90 ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(3.4g, 9.13 mmol)を加えて-20℃で水酸化ホウ素ナトリウム(80mg, 2.11 mmol)を加え、10分間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を6 ml加え、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて伊過した。さらに酢酸エチル(20 ml×3)で

-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(500mg, 1.22 mmol)が36.7%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

16-フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 129.5-131.5℃(酢酸エチルより再結晶)

IR(KBr法): 3270, 2980, 2930, 1770, 1613, 1590, 1485, 1465, 1430, 1375, 1290, 1235, 1190, 1178, 1118, 1075, 1040, 990, 975, 945, 895, 855, 785, 760, 745, 725, 700 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.94(1H, m), 2.32(1H, m), 2.58(1H, m), 2.82

洗浄し、伊液を合わせて水(30 ml)、飽和食塩水(10 ml)で洗浄し、乾燥後濃縮する。得られた油状物をベンゼン(50 ml×3)で共沸乾燥し、無水メタノール(80 ml)に溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.6 ml, 3.13 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で14時間放置した。反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮し、残渣に水(30 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml, 50 ml)で抽出し、水(10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 酢酸エチル)にて分離精製すると、まず低極性の16-フェニル-15-エピ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(425mg, 0.965 mmol)が29.1%の収率で得られた。次いで高極性の16-フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20

(4H, m), 3.28(1H, t, *J*=8.8 Hz), 3.77(3H, s), 3.76(1H, m), 4.32(1H, m), 4.68(2H, s), 5.07(1H, m), 5.53(2H, m), 6.50(1H, m), 6.70(2H, m), 7.25(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 410(M⁺)

16-フェニル-15-エピ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル

IR(液膜法): 3200, 3030, 2920, 2850, 1740, 1730, 1620, 1595, 1485, 1460, 1435, 1280, 1220, 1190, 1110, 1090, 1025, 970, 895, 860, 830, 750, 730, 700 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.77-1.85(1H, 幅広い s), 2.00(2H, m), 2.42(1H, t, J=8.1Hz), 2.57(1H, dt, J=6.5, 13.3Hz), 2.87(2H, m), 3.42(1H, t, J=8.1Hz), 3.78(1H, s), 3.80(1H, m), 4.38(1H, q, J=6.5Hz), 4.71(2H, s), 5.15(1H, m), 5.57(1H, dd, J=8.1, 15.8Hz), 5.62(1H, dd, J=5.9, 15.8Hz), 6.68-6.80(3H, m), 7.2-7.35(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 410 (M⁺)

(以下余白)

し、氷冷下残渣に1規定塩酸(3.84ml)を加えてpH4とし、酢酸エチル(50ml, 30ml, 10ml)で抽出した。有機層を合わせて水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で洗い、乾燥後縮すると16-フェニル-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂が定量的に単一生産物として得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 143-144℃(クロロホルムより再結晶)

IR(KBr法): 3350, 3030, 2910, 2880,

1770, 1750, 1615, 1590,

1485, 1460, 1430, 1350,

1285, 1260, 1190, 1165,

1120, 1075, 1020, 995, 980,

960, 940, 890, 880, 860,

830, 795, 770, 750, 730,

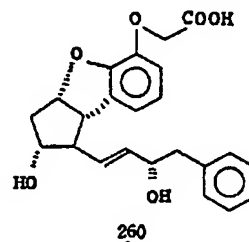
700cm⁻¹

実施例79

16-フェニル-2, 5, 6, 7, 17, 18,

19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂ (260)



16-フェニル-2, 5, 6, 7, 17, 18,

19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル

(200mg, 0.488mmol)をメタノール(20

ml)に溶かし、0.725規定水酸化ナトリウム水

溶液(5.3ml, 3.84mmol)を加え、アルゴン

気流下室温で14時間放置した。反応溶液を濃縮

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.68(1H, ddd, J=5.7,

9.3, 14.2Hz), 2.12(1H, t, J=

8.3Hz), 2.42-2.50(1H, m),

2.69(1H, dd, J=6.8, 13.4Hz),

2.79(1H, dd, J=6.8, 13.4Hz),

3.29(1H, t, J=8.3Hz), 3.68

(1H, m), 4.20(1H, m), 4.63

(2H, s), 4.77-4.88(2H, 幅広い

s), 5.03(1H, m), 5.46-5.59

(2H, m), 6.49(1H, t, J=3.9Hz),

6.69(2H, d, J=3.9Hz), 7.16-

7.30(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 396 (M⁺)

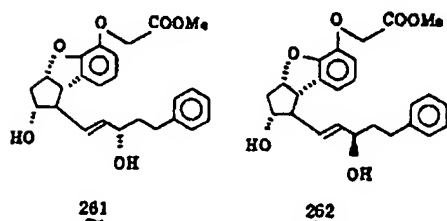
高分解能マスペクトル:

計算値(C₂₃H₂₄O₆, M⁺) 396.1573

実測値(M⁺) 396.1579

実施例 8.0

17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル (261) 及
びその 15-エピ体 (262)



15-オキソ-17-フェニル-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ
-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチル
エステル, 11-ベンゾアート (2.2 g, 4.2
mmol) をメタノール (90 ml) に溶かし、三塩
化セリウム・7水和物 (3.4 g, 9.1 mmol) を

5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4
-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂
メチルエステル (593.3 mg, 1.40 mmol) が
3.33 g の収率で得られ、純いて高極性の 17-
フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-
ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
フェニレン PGI₂ メチルエステル (660 mg,
1.56 mmol) が 3.73 g の収率で得られた。こ
れらの構造は以下のデータにより確認した。

17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル
m.p. 104-106°C (酢酸エチルより再結晶)

IR(KBr 法): 3350, 3020, 2925, 2850,
1747, 1620, 1590, 1490,
1440, 1350, 1288, 1240,
1195, 1110, 1070, 1030,
975, 860, 765, 725, 700 cm⁻¹

加え、-20°C に冷却後水素化ホウ素ナトリウム
を (80 mg, 2.1 mmol) 加え、5 分間攪拌した。
反応混合物に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液
(9 ml) を加え、濃縮した。沈殿を濾過し、酢酸
エチル (100 ml × 2) で洗浄し、母液を水 (30
ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、乾燥後濃縮
すると 2.3 g の油状物が得られた。

この油状物をベンゼンで 3 回共沸し、無水メタ
ノール (80 ml) に溶かし、5.22 規定のナトリ
ウムメトキシド (0.8 ml, 3.13 mmol) を加
え、アルゴン下室温で 14 時間放置した。反応混
合物に酢酸を加えて pH 7 とし、濃縮し、残渣に水
(30 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml, 50
ml) で抽出し、水 (10 ml)、飽和食塩水 (10
ml) で洗浄し、乾燥、濃縮すると 2.3 g の油状物
が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフ
イー (シリカゲル: 酢酸エチル) で精製すると、
初めに低極性の 17-フェニル-15-エピ-2,

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.75-2.05 (4H, m),
2.4 (1H, m), 2.6-2.75 (3H, m),
3.05-3.2 (1H, m), 3.4 (1H, t,
J=8.8 Hz), 3.78 (3H, s), 3.8-
3.9 (1H, m), 4.70 (2H, s), 5.11
-5.2 (1H, m), 5.5-5.6 (2H, m),
6.7-6.8 (3H, m), 7.16-7.23 (3H,
m), 7.25-7.31 (2H, m)

MASS(EI 法, m/e): 424 (M⁺)

17-フェニル-15-エピ-2, 5, 6, 7,
18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエス
テル

m.p. = 95-97°C (酢酸エチルより再結晶)

IR(KBr 法): 3400, 3030, 2960, 2920,
2880, 2850, 1780, 1760,
1740, 1730, 1615, 1590,
1490, 1460, 1435, 1300,

1280, 1240, 1230, 1195,
1170, 1110, 1090, 1070,
1030, 985, 955, 940, 890,
865, 860, 770, 755, 740,
700 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.69(幅広いs), 1.80
-1.83(3H, m), 2.07(1H, ddd,
 $J=4.9, 8.3, 13.7\text{Hz}$), 2.51(1H,
m), 2.62(1H, ddd, $J=6.4, 7.3,$
 13.7Hz), 2.68-2.82(2H, m),
3.50(1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.78
(3H, s), 3.95(1H, m), 4.18
(1H, m), 4.72(1H, s), 5.21
(1H, ddd, $J=4.9, 7.3, 8.5\text{Hz}$),
5.64-5.74(2H, m), 6.71-6.84
(3H, m), 7.17-7.24(3H, m),
7.25-7.32(2H, m)

MASS(EI法, m/e): 424 (M^+)

に1規定塩酸(5.8ml)を加えてpH4とし、酢酸
エチルで3回抽出した。有機層をあわせて水、飽
和食塩水で洗浄し、乾燥すると17-フェニル-
2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレン PGI_2 が単一生成物として定量的に得られた。こ
の構造は以下のデータにより確認した。

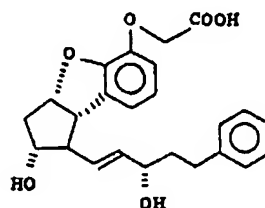
m.p.=162-164 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル/メタノールより再
結晶)

IR(KBr法): 3650-2250, 1735, 1620,
1592, 1490, 1465, 1425,
1380, 1345, 1290, 1265,
1220, 1185, 1105, 1080,
1055, 1020, 965, 960, 945,
900, 860, 830, 795, 765,
745, 725, 700 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.77-1.81(3H, m),
2.19(1H, q, $J=8.3\text{Hz}$), 2.45-

実施例81

17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレン PGI_2 (263)



263

17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレン PGI_2 メチルエステル(300
mg, 0.708 mmol)を30mlのメタノールに溶
かし、0.725規定の水酸化ナトリウム水溶液
(8ml, 5.8 mmol)を加え、アルゴン下室温で
14時間放置した。反応液を濃縮し、氷冷下残渣

2.55(1H, m), 2.58-2.63(2H,
m), 3.42(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$),
3.75(1H, m), 3.97(1H, m),
4.64(2H, s), 4.78(1H, 幅広い
s), 4.85(1H, 幅広いs), 5.08
(1H, m), 5.53(1H, dd, $J=6.1,$
 15.3Hz), 5.65(1H, dd, $J=7.8,$
 15.3Hz), 6.69-6.76(3H, m),
7.13-7.25(3H, m), 7.27-7.31
(2H, m)

MASS(EI法, m/e): 410 (M^+)

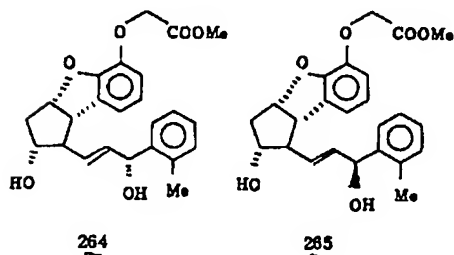
元素分析:

計算値($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$ として)	実測値
C: 70.23	C: 70.07
H: 6.39	H: 6.38

実施例82

15-(o-メチルフェニル)-2, 5, 6,
7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-

4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ メチルエステル (264) およびその 15-エ
ピ体 (265)



15-(o-メチルフェニル)-15-オキソ
-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-
m-フェニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ペ
ンゾアート (1.9562g, 3.82 mmol) をメ
タノール (50 ml) に溶かし、三塩化セリウム・
7水和物 (1.4233g, 3.82 mmol) を加え
て溶かし、氷冷下撹拌している中へ、水素化ホウ

酸化した後濃縮すると 1.9261g の油状物が得ら
れた。この油状物をカラムクロマトグラフィー
(シリカゲル：酢酸エチル/シクロヘキサノール = 6
: 1) で精製すると、始めに低極性の 15-(o-
メチルフェニル)-15-エポ-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ メチルエステル (702.2 mg, 1.71 mmol)
が 45% の収率で得られた。これを酢酸エチル/
シクロヘキサノール (4:3) から再結晶すると無色
針状晶が得られた。続いて高極性の留分から 15-
(o-メチルフェニル)-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-
オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI₂
メチルエステル (706.2 mg, 1.72 mmol) が
45% の収率で得られた。これを酢酸エチル/
シクロヘキサノール (4:3) から再結晶すると無色針
状晶が得られた。これらの構造は以下のデータよ

り確認した。
素ナトリウム (48.3 mg, 1.15 mmol) を加え
て 10 分間撹拌した後、水 (20 ml) を加えて濃
縮した。反応混合物をセライトを用いて吸引ろ過
し、酢酸エチル (200 ml) で洗い、ろ液を濃縮
した後、残渣を酢酸エチル (40 ml × 3) で抽出
した。有機層を合わせて水 (100 ml)、飽和食
塩水 (100 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム
(40 g) で乾燥した後濃縮すると 1.9624g
の油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン (20 ml × 2) で共
沸した後、無水メタノール (15 ml) を加えて溶
かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド
(0.073 ml, 0.38 mmol) を加え、アルゴン
気流下室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸
(0.1 ml) を加え、濃縮した後残渣に水 (20 ml)
を加えて酢酸エチル (20 ml × 3) で抽出した。
有機層を合わせて水 (60 ml)、飽和食塩水 (60
ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (25 g) で乾

り確認した。

15-(o-メチルフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ メチルエステル
m.p. 132-133°C

IR (KBr 法): 3400, 2980, 2945, 1748,
1602, 1482, 1462, 1381,
1266, 1253, 1220, 1199,
1183, 1160, 1112, 1085,
1040, 1019, 985, 950, 890,
860, 799, 764, 740, 704,
650, 610 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.02-2.10 (1H, m),
2.20-2.28 (2H, 幅広い s), 2.37
(3H, s), 2.50-2.56 (1H, m),
2.59-2.66 (1H, m), 3.48 (1H,
t, J = 8.3 Hz), 3.77 (3H, s),

3.93-4.02 (1H, m), 4.70 (2H, s), 5.15-5.23 (1H, m), 5.42-5.46 (1H, m), 5.73-5.83 (2H, m), 6.67-6.73 (3H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.46-7.48 (1H, m)

MASS(EI法, m/e): 410 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₄H₂₀O₆, M⁺) 410.1729

実測値(M⁺) 410.1703

15-(o-メチルフェニル)-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 97-98°C

IR(KBr法): 3360, 2960, 2900, 1741,

1623, 1600, 1482, 1460,

1442, 1368, 1300, 1224

1204, 1120, 1102, 1040,

1005, 983, 950, 900, 859,

824, 782, 770, 760, 739,

703, 668, 617 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.92-1.96 (1H, 幅広いs),

2.03-2.07 (1H, 幅広いs),

2.02-2.11 (1H, m), 2.37 (3H,

s), 2.53-2.64 (2H, m), 3.51

(1H, t, J=8.3Hz), 3.78 (3H,

s), 3.93-3.99 (1H, m), 4.71

(2H, s), 5.16-5.23 (1H, m),

5.44-5.49 (1H, m), 5.68-5.76

(1H, m), 5.83-5.89 (1H, m),

6.72-6.81 (3H, m), 7.14-7.28

(3H, m), 7.45-7.48 (1H, m)

MASS(EI法, m/e): 410 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₄H₂₀O₆, M⁺) 410.1729

実測値(M⁺) 410.1749

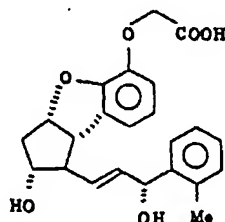
実施例 83

15-(o-メチルフェニル)-2,5,6,

7,16,17,18,19,20-ノナノル-

4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン

PGI₂ (266)



266

15-(o-メチルフェニル)-2,5,6,

7,16,17,18,19,20-ノナノル-

4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン

PGI₂メチルエステル(225.0mg, 0.55mmol)

をメタノール(10ml)に溶かし、1規定水酸化

ナトリウム水溶液(165ml, 165mmol)を

加え、アルゴン気流下室温で3時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸(165ml)を加え、さらに水(15ml)を加えて酢酸エチル(15ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25g)で乾燥した後濃縮すると15-(o-メチルフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂(214.9mg, 0.54mmol)が単一生成物として99%の収率で得られた。これをアセトン/α-ヘキサン(2:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。

この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 130°C(dec.)

IR(KBr法): 3400(3700~2250), 2960,

2920, 1740, 1619, 1590,

1484, 1462, 1432, 1375,

1344, 1284, 1244, 1193,

1104, 1063, 1023, 965, 942,

856, 762, 724, 636 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.97-2.07 (1H, m),

2.41 (3H, s), 2.35-2.45 (1H, m),

2.58-2.68 (1H, m), 1.9-4.3 (3H,

幅広い), 3.42-3.46 (1H, m),

3.87-3.92 (1H, m), 4.64 (2H, s),

5.12-5.20 (1H, m), 5.35-5.40

(1H, m), 5.67-5.79 (2H, m),

6.63-6.73 (3H, m), 7.13-7.25

(3H, m), 7.53-7.58 (1H, m)

MASS(EI法, m/e): 360 ($M^+ - \overset{\text{H}_2\text{O}}{36}$)

高分解能マスペクトル

計算値($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5, M^+ - \text{H}_2\text{O}$) 378.1467実測値($M^+ - \text{H}_2\text{O}$) 378.1445

実施例 84

15-(α -メチルフエニル)-15-エビ-
2,5,6,7,16,17,18,19,20

加え、さらに水(15ml)を加えて酢酸エチル
(15ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて水
(50ml)、飽和食塩水(50ml)で洗い、無水
硫酸ナトリウム(25g)で乾燥した後濃縮する
と15-(α -メチルフエニル)-15-エビ-
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ- m -
フェニレンPGI₂(225.6mg, 0.57mmol)
が単一生成物として99%の収率で得られた。こ
れをアセトン/ n -ヘキサン(2:1)から再結
晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下
のデータより確認した。

m.p. 130 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)

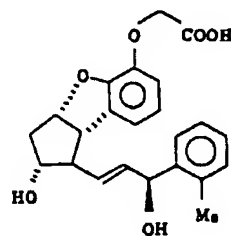
IR(KBr法): 3350(3700-2200), 2930,

1740, 1710, 1620, 1595,

1484, 1461, 1424, 1283,

1262, 1199, 1123, 1044,

1023, 1004, 974, 961, 940,

-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ- m -フェニレンPGI₂ (267)

267

15-(α -メチルフエニル)-15-エビ-
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ- m -
フェニレンPGI₂メチルエステル(235.0mg,
0.57mmol)をメタノール(10ml)に溶かし、
1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.72ml, 1.72
mmol)を加え、アルゴン気流下室温で3時間攪
拌した。反応混合物に1規定塩酸(1.69ml)を

883, 859, 793, 781, 769,

748, 734, 630, 603 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.98-2.07 (1H, m),

2.36 (3H, s), 2.42-2.49 (1H,

m), 2.57-2.66 (1H, m), 3.42-

3.47 (1H, m), 3.83-3.90 (1H,

m), 2.2-2.4 (3H, 幅広い), 4.65

(2H, s), 5.12-5.19 (1H, m),

5.38-5.42 (1H, m), 5.60-5.68

(1H, m), 5.83-5.89 (1H, m),

6.70-6.77 (3H, m), 7.13-7.27

(3H, m), 7.52-7.54 (1H, m)

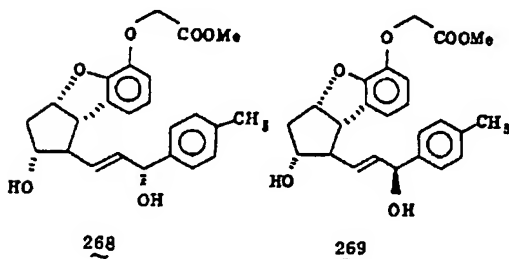
MASS(EI法, m/e): 360 ($M^+ - \overset{\text{H}_2\text{O}}{36}$)

高分解能マスペクトル

計算値($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5, M^+ - \text{H}_2\text{O}$) 378.1467実測値($M^+ - \text{H}_2\text{O}$) 378.1448

実施例 85

15-(p-メチルフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
 PGI₂ メチルエステル (268) とその 15-エピ体 (269)



15-(p-メチルフェニル)-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル, 11-ベゾアート (1.95 g, 4.03 mmol) をメタノール (50 ml × 2 回) で抽出し、酢酸エテル層を水 (20 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメルク社のローバークラム (シリカゲル: 酢酸エテル/シクロヘキサン, 2/1) で分離精製すると、低極性留分の 15-(p-メチルフェニル)-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル (収量 5.71 g, 1.39 mmol, 収率 36.9%) 及び高極性の留分の 15-(p-メチルフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル (収量 6.18 g, 1.5 mmol, 収率 39.9%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

15-(p-メチルフェニル)-2,5,6,

ール (100 ml) に溶かし、攪拌しながら、三塩化セリウム・7水和物 (1.81 g, 4.86 mmol) を加えて溶かしした。この混合溶液を -10℃ に冷却し、攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (5.96 g, 1.58 mmol) をゆつくり加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ にもどし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (13 ml) を加え、ろ過後、ろ液を濃縮した。濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エテル (50 ml × 2 回) で抽出し、酢酸エテル層を水 (20 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物 (1.94 g) が得られた。この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (50 ml) に溶かし、攪拌しながら、ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (5.22 N, 0.36 ml, 1.89 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。この反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮後濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エ

7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI₂ メチルエステル

m.p. 152.1-153.0℃ (再結晶溶媒: THF/n-ヘキサン, 2/1)

IR(KBr 法): 3300, 2930, 1755, 1605, 1495, 1475, 1455, 1435, 1370, 1330, 1275, 1240, 1215, 1175, 1160, 1090, 1065, 1030, 1005, 970, 950, 855, 820, 800, 735 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 2.0-2.1 (1H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.53 (1H, q, J=7.6 Hz), 2.6-2.7 (1H, m), 3.51 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.78 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m), 4.71 (2H, s), 5.1-5.3 (2H, m), 5.76 (1H, dd, J=7.6, 15.4 Hz),

5.83 (1H, dd, $J=5.6, 15.4\text{ Hz}$),
6.6-6.8 (3H, m), 7.19 (2H, d,
 $J=7.6\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=7.6$
Hz)

MASS(EI法, m/e): 410 (M^+)

元素分析値

計算値($C_{24}H_{24}O_6$ として)	実測値
C (例) 70.23	70.12
H (例) 6.39	6.42

15-(p-メチルフェニル)-15-エビ-
2,5,6,7,16,17,18,19,20-
ノナノル-4-オキサ-4,8-インター-m-
フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 108.3-109.0°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/

n-ヘキサン=2/1)

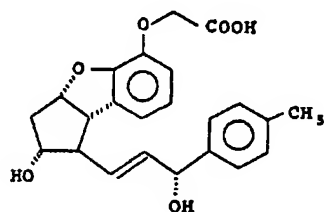
IR(KBr法): 3330, 2950, 2870, 1755,

1600, 1480, 1450, 1430,

1375, 1320, 1285, 1255,

実施例 8

15-(p-メチルフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレン
PGI₂ (270)



270

15-(p-メチルフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (148例, 0.36 mmol)
をメタノール (20 ml) に溶かし、水冷下で撹拌
しながら 0.725 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.97
ml, 2.88 mmol) を加え、室温で3時間撹拌し

1225, 1190, 1175, 1160,

1100, 1020, 990, 975, 940,

913, 890, 853, 825, 790,

775, 730, 705, 670 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.7-1.9 (1H, m),

1.9-2.1 (1H, m), 2.0-2.2 (1H,

m), 2.36 (3H, s), 2.5-2.7 (2H,

m), 3.55 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$),

3.78 (3H, s), 3.9-4.1 (1H, m),

4.72 (2H, s), 5.1-5.3 (2H, m),

5.78 (1H, dd, $J=5.4, 15.7\text{ Hz}$),

5.85 (1H, dd, $J=7.6, 15.7\text{ Hz}$),

6.7-6.9 (3H, m), 7.19 (2H, d,

$J=8.3\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MASS(EI法, m/e): 410 (M^+)

元素分析値

計算値($C_{24}H_{24}O_6$ として)	実測値
C (例) 70.23	70.25
H (例) 6.39	6.35

た。この反応溶液を濃縮して酢酸エチル (50 ml)
と水 (20 ml) を加え、水冷下で撹拌しながら1
規定塩酸 (2.88 ml) をゆつくり加えて中和した。
酢酸エチル層を水 (20 ml × 1回) 及び飽和食塩
水 (20 ml × 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウム
で乾燥後濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル (2.5
ml) と n-ヘキサン (1.5 ml) で再結晶すると白
色結晶の 15-(p-メチルフェニル)-2,5,
6,7,16,17,18,19,20-ノナノ
ル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレン
PGI₂ が得られた (収量 102 mg, 0.26 mmol、
収率 71.5%)。この構造は以下のデータにより
確認した。

m.p. 109.3-112.6°C (再結晶溶媒: 酢酸エチ
ル/n-ヘキサン, 5/3)

IR(KBr法): 3400, 2920, 1725, 1700,

1610, 1485, 1460, 1430,

1370, 1280, 1240, 1190,

1105, 1080, 1070, 850.

760, 720 cm^{-1} NMR(400MHz, DMSO, δ): 1.6-1.8 (1H, m), 2.20(1H, q, $J=8.3\text{Hz}$), 2.3 (3H,

s), 2.4-2.6 (1H, m), 3.39 (1H,

t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.7-3.8 (1H, m),

4.62 (2H, s), 4.8-4.9 (1H, m),

5.0-5.1 (2H, m), 5.2-5.4 (1H,

m), 5.62 (1H, dd, $J=8.3, 15.4$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=6.1,$

15.4 Hz), 6.5-6.7 (3H, m),

7.14 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$)MASS(FAB法 m/e): 396 (M^+)

元素分析値

計算値($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$ として) 実測値

C (%) 69.68 69.92

H (%) 6.10 6.45

水溶液 (3.5 ml, 2.55 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。この反応溶液を濃縮し、残液に酢酸エチル (50 ml) と水 (20 ml) を加え、氷冷下で撹拌しながら1規定塩酸 (2.55 ml) をゆつくり加えた。酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残液を酢酸エチル (2 ml) と *n*-ヘキサン (2 ml) で再結晶すると、15-(*p*-メチルフェニル)-15-エビ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレン PGI_2 が得られた (収量107mg, 0.27 mmol, 収率84.6%)。この構造は以下のデータで確認した。

m.p. 124.3-126.7 $^{\circ}\text{C}$ (再結晶溶媒、酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1)

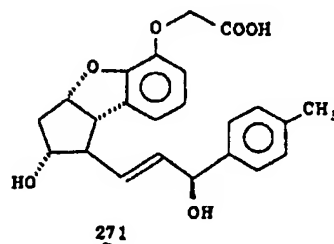
IR(KBr法): 3450, 2920, 1730, 1710,

1615, 1590, 1485, 1455.

実施例87

15-(*p*-メチルフェニル)-15-エビ-

2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20

-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレン PGI_2 (271)15-(*p*-メチルフェニル)-15-エビ-

2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20

-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレン PGI_2 メチルエステル (131mg,0.32 mmol) を MeOH (20 ml) に溶かし、氷冷

下で撹拌しながら0.725規定水酸化ナトリウム

1420, 1280, 1260, 1190,

1120, 1060, 1020, 960,

880, 850, 810, 790, 770,

750, 730 cm^{-1} NMR(400MHz, DMSO, δ): 1.6-1.8 (1H, m), 2.1-

2.3 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.4

-2.6 (1H, m), 3.43 (1H, t, $J=$

9.0 Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 4.62

(2H, s), 4.8-4.9 (1H, m), 5.0

-5.1 (2H, m), 5.61 (1H, dd,

 $J=6.1, 15.6\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=7.6, 15.6\text{Hz}$), 6.6-6.8 (3H,m), 7.13 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$),7.25 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)MASS(FAB法, m/e): 396 (M^+)

元素分析値

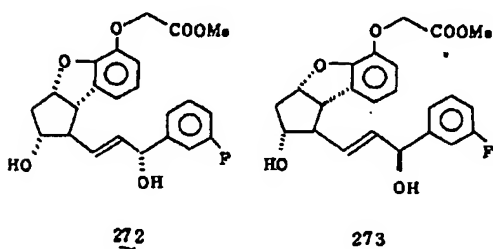
計算値($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$ として) 実測値

C (%) 69.28 69.29

H (%) 6.10 6.05

実施例 8

15-(*m*-フルオロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレン
PGI₂メチルエステル(272)およびその15-エビ
体(273)



15-(*m*-フルオロフェニル)-15-オキ
ソ-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-
m-フェニレン PGI₂メチルエステル, 11-ベン
ゾート(2.0012g, 4.00mmol)をメタノー
ル(50ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和

後濃縮すると1.9824gの油状物が得られた。
この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカ
ゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン, 6:1)に
よつて精製すると、始めに低極性の15-(*m*-
フルオロフェニル)-15-エビ-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレン
PGI₂メチルエステル(755.5mg, 1.91mmol)
が48%の収率で得られた。これを酢酸エチル/
シクロヘキサン(2:1)から再結晶すると無色
針状晶が得られた。続いて高極性の留分から15
-(*m*-フルオロフェニル)-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-
オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレン PGI₂
メチルエステル(748.9mg, 1.89mmol)が
47%の収率で得られた。これを酢酸エチル/
シクロヘキサン(2:1)から再結晶すると無色針
状晶が得られた。これらの構造は以下のデータよ

り確認した。
物(1.7884g, 4.80mmol)を加えて溶か
し、-10℃で撹拌している中へ水酸化ナトリウ
ム(50.4mg, 1.20mmol)を加えて、
30分間撹拌した。反応混合物に水(40ml)を
加え、濃縮した後、酢酸エチル(40ml×3)で
抽出した。有機層を合わせて水(100ml)、飽
和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸ナトリウ
ム(35g)で乾燥した後、濃縮すると、2.2078g
の油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン(10ml×2)で共
沸した後、無水メタノール(15ml)を加えて溶
かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.23
ml, 1.20mmol)を加え、アルゴン気流下室温
で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸(0.4ml)を
加え、濃縮した後、残渣に水(15ml)を加えて
酢酸エチル(15ml×3)で抽出した。有機層を
合わせて水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で
洗い、無水硫酸ナトリウム(20g)で乾燥した

り確認した。

15-(*m*-フルオロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレン
PGI₂メチルエステル
m.p. 143.5-144℃

IR(KBr法): 3230, 2980, 2950, 2910,
2880, 1755, 1610, 1583,
1480, 1457, 1369, 1285,
1242, 1204, 1183, 1154,
1114, 1064, 1025, 1005,
983, 964, 944, 915, 885,
865, 830, 780, 755, 723,
704, 694, 680, 603cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.98-2.06(1H, 幅広
い), 2.02-2.08(1H, m), 2.24
-2.29(1H, 幅広い), 2.50-2.57
(1H, m), 2.59-2.68(1H, m),

3.48-3.53 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.94-4.03 (1H, m), 4.71 (2H, s), 5.18-5.26 (2H, m), 5.73-5.83 (2H, m), 6.68-6.75 (3H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.31-7.37 (1H, m)

MASS(EI法, m/e): 414 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₂₃O₆F, M⁺) 414.1478

実測値 (M⁺) 414.1489

15-(m-フルオロフェニル)-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂

m.p. 93-94℃

IR(KBr法): 3470, 2950, 2900, 2854, 1725, 1612, 1583, 1482, 1453, 1431, 1370, 1290,

1274, 1260, 1238, 1188,

1160, 1138, 1105, 1069,

1025, 1003, 984, 970,

915, 885, 861, 843, 799,

763, 730, 700, 630, 608cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.77-1.80 (1H, 幅広い s), 2.10-2.12 (1H, 幅広い s),

2.52-2.67 (2H, m), 3.51-3.55

(1H, m), 3.78 (3H, s), 3.97-

4.03 (1H, m), 4.71 (2H, s),

5.20-5.28 (2H, m), 5.77-5.86

(2H, m), 6.71-6.80 (3H, m),

6.97-7.03 (1H, m), 7.10-7.17

(2H, m), 7.31-7.38 (1H, m)

MASS(EI法, m/e): 414 (M⁺)

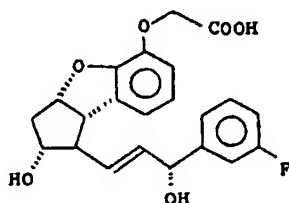
高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₂₃O₆F, M⁺) 414.1478

実測値 (M⁺) 414.1475

実施例 89

15-(m-フルオロフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (274)



15-(m-フルオロフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル (217.2 mg, 0.55 mmol) をメタノール (10 ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 ml, 2.7 mmol) を加え、

アルゴン気流下室温で3時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸 (2.7 ml) を加え、さらに水 (10 ml) を加えて酢酸エチル (10 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (10 g) で乾燥した後濃縮すると15-(m-フルオロフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (208.2 mg, 0.55 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 130℃ (dec.)

IR(KBr法): 3400 (3700~2220), 2920,

1730, 1620, 1591, 1482,

1462, 1428, 1380, 1344,

1300, 1283, 1237, 1186,

1163, 1104, 1077, 1022,

970, 960, 941, 910, 886,

860, 830, 784, 765, 732,

700, 622 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.98-2.06(1H, m),

2.37-2.43(1H, m), 2.58-2.69

(1H, m), 2.0-4.4(3H, 幅広いs),

3.42-3.46(1H, m), 3.88-3.93

(1H, m), 4.66(2H, s), 5.15-

5.25(2H, m), 5.70-5.81(2H,

m), 6.67-6.75(3H, m), 6.93-

6.98(1H, m), 7.12-7.19(2H,

m), 7.29-7.37(1H, m)

MASS(EI法, m/e): 364($M^+ - 2H_2O$)

高分解能マスペクトル

計算値($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{F}$, $M^+ - 2H_2O$) 364.1111実測値($M^+ - 2H_2O$) 364.1115

3.2 mmol) を加え、アルゴン気流下室温で3時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸(3.2 ml)を加え、さらに水(10 ml)を加えて、酢酸エチル(10 ml \times 3)で抽出した。有機層を水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 g)で乾燥した後濃縮すると15-(*m*-フルオロフェニル)-15-エビ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂(240.8 mg, 0.63 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。これをTHF/*n*-ヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 155°C(dec.)

IR(KBr法): 3400(3700~2200), 2920,

1720, 1620, 1585, 1481,

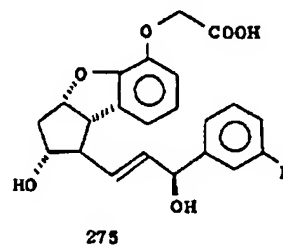
1463, 1443, 1430, 1379,

実施例90

15-(*m*-フルオロフェニル)-15-エビ

-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19,

20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-

m-フェニレンPGI₂(275)15-(*m*-フルオロフェニル)-15-エビ

-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19,

20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-

m-フェニレンPGI₂メチルエステル(250.3

mg, 0.63 mmol) をメタノール(10 ml)に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.2 ml,

1340, 1310, 1290, 1272,

1241, 1220, 1200, 1163,

1119, 1084, 1072, 1022,

965, 953, 940, 906, 883,

871, 858, 831, 786, 768,

743, 730, 701, 625, 600 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.97~2.07(1H, m),

2.43~2.51(1H, m), 2.57~

2.67(1H, m), 2.0~4.6(3H, 幅

広いs), 3.43~3.48(1H, m),

3.89~3.94(1H, m), 4.65(2H,

s), 5.13~5.22(2H, m), 5.72

~5.88(2H, m), 6.70~6.78(3H,

m), 6.92~6.98(1H, m), 7.12

~7.18(2H, m), 7.28~7.36(1H,

m)

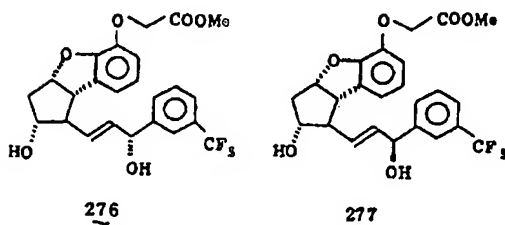
MASS(EI法, m/e): 364($M^+ - 2H_2O$)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{22}H_{21}O_4F$, $M^+ - 2H_2O$) 364.1111実測値 ($M^+ - 2H_2O$) 364.1085

実施例 9.1

15-(*m*-トリフルオロメチルフェニル)-
2,5,6,7,16,17,18,19,20-
ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-
フェニレンPGI₂メチルエステル(276)及びその
15-エピ体(277)



15-(*m*-トリフルオロメチルフェニル)-
15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,

20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-
フェニレンPGI₂メチルエステル(29.96 mg,
0.59 mmol)が26.3%の収率で得られ、続いて高極性の15-(*m*-トリフルオロメチルフェニル)-
2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-
m-フェニレンPGI₂メチルエステル(26.27 mg,
0.57 mmol)が25.2%の収率で得られた。こ
れらの構造は以下のデータにより確認した。

19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-イ
ンタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-
ベンゾアート(1.2711 g, 2.25 mmol)
をメタノール(50 ml)に溶かし、三塩化セリウ
ム・7水和物(837 mg, 2.25 mmol)を加え
て溶かし、水冷下撹拌している中に水素化ホウ素
ナトリウム(33.8 mg, 0.89 mmol)を加えて
10分間撹拌した。反応混合物に水(10 ml)を
加え、過剰した後水(10 ml)を加えて酢酸エチ
ル(30 ml×3)で抽出した。有機層をあわせて
水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無
水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮すると1.27 g
の油状物が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(40 ml)に
溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(47
mg, 0.25 mmol)を加え、アルゴン下室温で一
晩撹拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml)を加え、
過剰した後水(30 ml)を加え、酢酸エチル(30

15-(*m*-トリフルオロメチルフェニル)-2,
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェ
ニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 84.5~86.0°C (アセトン/α-ヘキサン
=1/1より再結晶)

IR(KBr法): 3545, 3380, 2960, 2900,
2850, 1760, 1740, 1615,
1585, 1485, 1455, 1435,
1385, 1330, 1300, 1235,
1190, 1155, 1110, 1065,
1020, 978, 958, 940, 900,
882, 852, 825, 800, 760,
720, 698, 600 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.91-1.98(1H, 幅
広いs), 2.04-2.13(1H, m),
2.28-2.34(1H, 幅広いs), 2.51
-2.58(1H, m), 2.62-2.71(1H,

m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.78
(3H, s), 3.96-4.05 (1H, m),
4.71 (2H, s), 3.16-5.26 (1H,
m), 5.29-5.37 (1H, m), 5.76-
5.88 (2H, m), 6.67-6.76 (3H,
m), 7.47-7.68 (4H, m)

MASS(EI法 m/e): 464 (M⁺)

高分解能マスペクトル:

計算値 (C₂₄H₂₃O₄F₃, M⁺) 464.1446

実測値 (M⁺) 464.1466

15-(m-トリフルオロメチルフェニル)-15
-エビ-2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19,
20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-
m-フェニレンPGI₂ メチルエステル
m.p. 133.0~134.5℃ (アセトン/n-ヘキサン
= 2/3 より再結晶)

IR(KBr法): 3320, 2975, 2920, 2870,
1755, 1615, 1590, 1485,

1458, 1435, 1370, 1332,
1305, 1285, 1255, 1222,
1190, 1165, 1118, 1065,
1020, 980, 960, 935, 885,
850, 808, 780, 760, 745,
708, 685, 655 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.56 (1H, s), 1.68

-1.77 (1H, 幅広い s), 2.04-
2.18 (2H, m), 2.52-2.69 (2H,
m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.78
(3H, s), 3.96-4.05 (1H, m),
4.72 (2H, s), 5.20-5.27 (1H,
m), 5.31-5.36 (1H, m), 5.77-
5.92 (2H, m), 6.69-6.78 (3H,
m), 7.47-7.71 (4H, m)

MASS(EI法, m/e): 464 (M⁺)

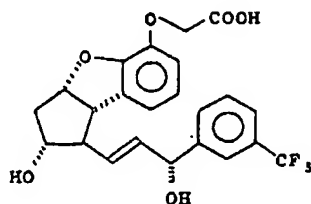
高分解能マスペクトル:

計算値 (C₂₄H₂₃O₄F₃, M⁺) 464.1446

実測値 (M⁺) 464.1462

実施例 9 2

15-(m-トリフルオロメチルフェニル)-
2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20
-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
フェニレンPGI₂ (278)



15-(m-トリフルオロメチルフェニル)-
2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20
-ノナノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-
フェニレンPGI₂ メチルエステル (165.4 mp,
0.36 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、
1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml, 1.1

mmol) を加え、アルゴン下1晩撹拌した。反応
混合物に1規定塩酸 (1.1 ml) を加え、さらに水
(30 ml) を加えて酢酸エチル (30 ml × 3) で
抽出した。有機層を合わせて水 (60 ml)、飽和
食塩水 (60 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで
乾燥した後濃縮すると15-(m-トリフルオロ
メチルフェニル)-2, 5, 6, 7, 16, 17,
18, 19, 20-ノナノル-4-オキサ-4, 8
-インタ-m-フェニレンPGI₂ (139.5 mp,
0.31 mmol) が単一生成物として定量的に得ら
れた。この構造は以下のデータにより確認した。
m.p. 156.0~158.0℃ (アセトン/n-ヘキサ
ン=1/1より再結晶)

IR(KBr法): 3440, 2925, 1725, 1615,

1588, 1485, 1462, 1432,
1380, 1350, 1328, 1290,
1240, 1178, 1110, 1065,
1020, 980, 940, 898, 855,

828.804.765.728.700 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.93-2.03(1H, m),

2.36-2.45(1H, m), 2.57-2.68

(1H, m), 2.68-3.40(2H, 幅広

い), 3.41-3.47(1H, m), 3.85

-3.94(1H, m), 4.62(2H, s),

5.10-5.18(1H, m), 5.22-5.28

(1H, m), 5.68-5.86(2H, m),

6.62-6.74(2H, m), 7.45-7.73

(4H, m)

MASS(EI法, m/e): 450(M^+)

高分解能マスペクトル:

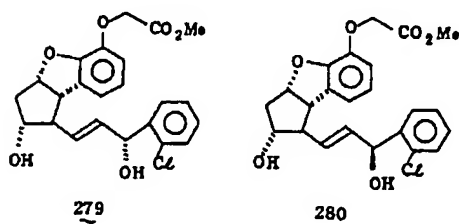
計算値($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}_3$, M^+) 450.1290実測値(M^+) 450.1280

(以下余白)

和物(0.90g, 2.42 mmol)を加えて溶かし、
-14℃で攪拌している中に水酸化ホウ素ナトリ
ウム(5.25g, 1.39 mmol)を加えて、1時
間攪拌した。反応混合物に水(10 ml)を加えて
溶液を留去した後、酢酸エチル(50 ml)を加え、
得られた沈殿をハイフラスパーセルでろ過した。
沈殿をさらに酢酸エチル(50 ml×3)で洗浄し、
ついで酢酸エチル層を合わせて飽和食塩水(50
ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮
すると油状物が得られた。ベンゼン共沸(20 ml
×3)、減圧により乾燥した後、無水メタノール
(50 ml)に溶かし、ナトリウム-メトキシド
(5.22規定、0.05 ml, 0.261 mmol)を加
え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物
に酢酸(0.1 ml)、ジアソメタンのエーテル溶液
(10 ml)を加え、濃縮した。これに水(30 ml)
を加え、酢酸エチル(30 ml×4)で抽出した。
ついで酢酸エチル層を飽和食塩水(50 ml)で洗

実施例93

15-(*o*-クロロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレン
PGI₂メチルエステル(279)およびその15-エ
ピ体(280)



15-(*o*-クロロフェニル)-15-オキシ
-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-
m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベ
ンゾアート(1.29g, 2.42 mmol)をメタノ
ール(5.0 ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水

い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状
物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラ
フイー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサ
ン=5:1)で分離精製すると、低極性の留分と
して15-(*o*-クロロフェニル)-15-エピ
-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-
m-フェニレンPGI₂メチルエステル(0.32g,
0.74 mmol, 31%)及び高極性の留分として15-
(*o*-クロロフェニル)-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチル
エステル(0.41g, 0.95 mmol, 39%)が得られた。
~~収率は~~これらの構造は以下のデータに
より確認した。

15-(*o*-クロロフェニル)-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-イ
ンタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 120°C (酢酸エチルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3380, 1735, 1618, 1588,
1482, 1460, 1435, 1278,
1260, 1235, 1192, 1113,
1010, 978, 943, 860, 760,
730 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 2.01-2.09 (1H, m),
2.28-2.33 (1H, 幅広い s), 2.44
-2.52 (1H, m), 2.58-2.68 (2H,
m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.77
(3H, s), 3.92-4.00 (1H, m),
4.70 (2H, s), 5.15-5.22 (1H,
m), 5.61-5.67 (1H, m), 5.67-
5.74 (1H, m), 5.63 (1H, dd, J
=6.35, 2.45 Hz), 5.71 (1H, dd,
J=15.14, 6.35 Hz), 5.83 (1H,
dd, J=15.14, 8.79 Hz), 6.65-

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.85-1.94 (1H, 幅広い
s), 2.03-2.11 (1H, m),
2.28-2.33 (1H, 幅広い s),
2.49-2.56 (1H, m), 2.57
-2.66 (1H, m), 3.50 (1H,
t, J=8.30 Hz), 3.78 (3H,
s), 3.92-3.99 (1H, m),
4.71 (2H, s), 5.18-5.24
(1H, m), 5.63-5.68 (1H,
m), 5.72-5.85 (1H, m),
6.69-6.80 (3H, m), 7.22
-7.38 (3H, m), 7.56-7.61
(1H, m)

MASS(EI法, m/e): 430 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₂₃O₄Cl, M⁺) 430.1183

実測値 (M⁺) 430.1167

6.74 (3H, m), 7.21-7.40 (3H,
m), 7.56-7.60 (1H, m)

MASS(EI法, m/e): 430 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₂₃O₄Cl, M⁺) 430.1183

実測値 (M⁺) 430.1164

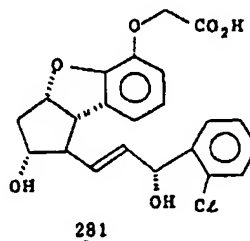
15-(o-クロロフェニル)-15-エビ-2,
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェ
ニレン PGI₂ ノタルエステル

m.p. 113~114°C (酢酸エチルとシクロヘキサ
ンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3785, 1755, 1613, 1590,
1480, 1458, 1435, 1369,
1285, 1238, 1189, 1178,
1118, 1075, 1048, 1018,
980, 964, 940, 892, 852,
757, 727, 705 cm⁻¹

実施例 9 4

15-(o-クロロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ (281)



15-(o-クロロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ ノタルエステル (121.4 mg, 0.282
mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、水酸
化ナトリウム水溶液 (1規定, 0.85 ml, 0.846
mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。

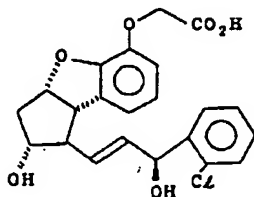
反応混合物に塩酸(1規定、0.85 ml)を加え、メタノールを留去し、水(10 ml)を加えて酢酸エタール(30 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エタール層を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると15-(*o*-クロロフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂が単一生成物として117.7 mg得られた(収率100%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 147~149℃(アセトンと*n*-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3430, 2980, 1736, 1626,
1598, 1490, 1470, 1438,
1381, 1348, 1280, 1238,
1183, 1101, 1063, 1048,
1016, 960, 945, 860, 765,
750, 732, 710, 636 cm⁻¹

実施例9 5

15-(*o*-クロロフェニル)-15-エビ-
2,5,6,7,16,17,18,19,20-
ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-
フェニレンPGI₂ (282)



282

15-(*o*-クロロフェニル)-15-エビ-
2,5,6,7,16,17,18,19,20-
ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-
フェニレンPGI₂ メタルエステル(278.8 mg,
0.647 mmol)をメタノール(30 ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定、1.94 ml,

NMR(400MHz, CDCl₃+CD₃SCD₃, δ): 1.94-2.05

(1H, m), 2.30-2.40(1H, m),
2.57-2.70(2H, m), 3.25-4.35
(4H, 幅広いm), 4.64(2H, s),
5.11-5.20(1H, m), 5.53-5.65
(2H, m), 5.78-5.88(1H, m),
6.51-6.73(3H, m), 7.18-7.25
(1H, m), 7.27-7.40(2H, m),
7.62-7.70(1H, m)

MASS(EI法, m/e): 416(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₂H₂₁O₄Cl, M⁺) 416.1026

実測値(M⁺) 416.1047

実施例9 5

~~15-(*o*-クロロフェニル)-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ (282)~~

1.94 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸(1規定、1.94 ml)を加え、メタノールを留去した後、水(20 ml)を加えて、酢酸エタール(30 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エタール層を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると15-(*o*-クロロフェニル)-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂が単一生成物として243.3 mg得られた(収率90.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 137.5~139.5℃(アセトンと*n*-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3355, 3060, 2955, 2925,
1738, 1705, 1617, 1590,
1567, 1483, 1461, 1435,
1420, 1365, 1317, 1281,

1261, 1190, 1166, 1120,

1063, 1053, 1021, 967,

954, 934, 884, 854, 803,

787, 772, 759, 742, 727,

701, 629, 602 cm^{-1} NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{SCD}_3$, δ): 1.98-2.08

(1H, m), 2.43-2.52 (1H, m),

2.56-2.65 (1H, m), 2.98-3.78

(2H, 幅広い s), 3.43 (1H, t,

 $J=8.79\text{Hz}$), 3.85-3.93 (1H,

m), 4.62-4.72 (2H, m), 5.13-

5.20 (1H, m), 5.59-5.69 (2H,

m), 5.85 (1H, dd, $J=15.14$,

5.86Hz), 6.68-6.77 (3H, m),

7.20-7.38 (3H, m), 7.58-7.64

(1H, m)

MASS (EI法, m/e): 416 (M^+)

フエニレン PGI_2 メチルエステル, 11-ペンゾ
 アート (1.87g, 3.5 mmol) をメタノール
 (80 ml) に溶かし、攪拌しながら、三塩化セリ
 ウム・7水和物 (1.58g, 4.24 mmol) を加
 えて溶かした。この混合溶液を -10°C に冷却し、
 水素化ホウ素ナトリウム (52mg, 1.4 mmol)
 をゆつくり加え、そのまま20分間攪拌した。こ
 の反応混合物を0℃にまでとし、飽和炭酸水素ナ
 トリウム水溶液 (15 ml) を加え、伊過後、伊液を
 調製した。濃縮残液に水 (20 ml) を加え、酢酸
 エチル (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エチル層
 を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times
 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃
 縮すると油状物 (1.81g) が得られた。次にこ
 の油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール
 (50 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド (5.22
 g, 0.2 ml, 1.04 mmol) を加え、室温で14
 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸で中和し、

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Cl}_2, \text{H}^+$) 416.1027実測値 (M^+) 416.1050

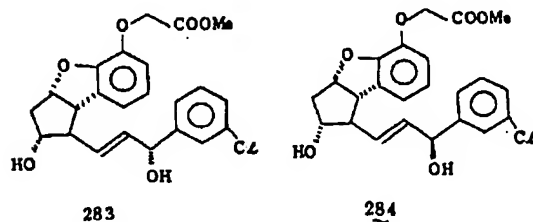
実施例96

15-(*m*-クロロフェニル)-2,5,6,

7,18,17,18,19,20-ノナノル-

4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フエニレン PGI_2 メチルエステル (283) とその15-エピ体

(284)



15-(*m*-クロロフェニル)-15-オキサ
 -2,5,6,7,18,17,18,19,20
 -ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-

濃縮後、残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル
 (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水
 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回)
 で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。
 濃縮残渣をメルク社ローバークラム (シリカゲル;
 酢酸エチル/シクロヘキサン, 2/1) で分離精
 製すると、低極性の留分の15-(*m*-クロロフ
 エニル)-15-エピ-2,5,6,7,18,
 17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
 -4,8-インタ-*m*-フエニレン PGI_2 メチル
 エステル (収量545mg, 1.27 mmol, 収率37.4
 %) 及び高極性の留分の15-(*m*-クロロフ
 エニル)-2,5,6,7,17,18,19,20
 -ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-
 フエニレン PGI_2 メチルエステル (収量566mg,
 1.31 mmol, 収率38.9%) が得られた。これら
 の構造は以下のデータにより確認した。

特開昭62-265279 (260)

15-(m-クロロフェニル)-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-
オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル

m.p. 1348~1355°C (再結晶溶媒、酢酸エチ
ル/n-ヘキサン、2/1)

IR(KBr法): 3250, 2970, 2930, 1755,

1610, 1595, 1570, 1480,

1460, 1425, 1370, 1290,

1235, 1210, 1190, 1155,

1120, 1105, 1070, 1030,

1005, 985, 970, 960, 950,

880, 860, 830, 780, 760,

725, 710, 690, 675 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 2.0-2.1(1H, m), 2.48

(1H, q, J=8.1Hz), 2.5-2.9(3H,

m), 3.47(1H, t, J=8.1Hz),

3.77(3H, s), 3.8-4.0(1H, m),

1410, 1370, 1345, 1305,

1290, 1255, 1240, 1220,

1190, 1165, 1115, 1090,

1045, 1010, 980, 960, 935,

920, 885, 870, 850, 805,

790, 775, 755, 720, 680 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 2.0-2.2(2H, m), 2.3

-2.4(1H, m), 2.5-2.7(2H, m),

3.51(1H, t, J=8.3Hz), 3.78

(3H, s), 3.97(1H, q, J=7.3

Hz), 4.71(2H, s), 5.1-5.3(2H,

m), 5.7-5.9(2H, m), 6.6-6.9(3

H, m), 7.2-7.4(3H, m), 7.39(1

H, s)

MASS(EI法, m/e): 430(M⁺)

元素分析値

計算値(C₂₃H₂₃O₆Cl₂として) 実測値

C(%) 64.11 64.09

H(%) 5.38 5.53

4.7(2H, s), 5.1-5.3(2H, m),

5.7-5.9(2H, m), 6.6-6.8(3H,

m), 7.2-7.4(3H, m), 7.39(1H,

s)

MASS(EI法, m/e): 430(M⁺)

元素分析値

計算値(C₂₃H₂₃O₆Cl₂として) 実測値

C(%) 64.11 64.08

H(%) 5.38 5.45

15-(m-クロロフェニル)-15-エビ-2,
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 128.2~129.6°C (再結晶溶媒: 酢酸エチ
ル/n-ヘキサン、2/1)

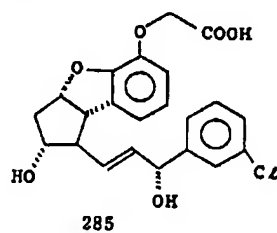
IR(KBr法): 3270, 2970, 2920, 2860,

1750, 1665, 1600, 1590,

1565, 1485, 1460, 1430,

実施例97

15-(m-クロロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ (285)



15-(m-クロロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル(302mg, 0.7mmol)

をメタノール(100ml)に溶かし、氷冷下で攪
拌しながら、0.725規定水酸化ナトリウム(7.74
ml, 5.6mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。

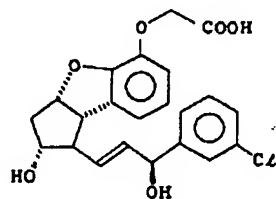
反応溶液を濃縮し、水(20 ml)を加え、1規定塩酸で中和し、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメタノール(2 ml)、酢酸エチル(1 ml)及びn-ヘキサン(1 ml)で再結晶すると、白色結晶の15-(m-クロロフェニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量280 mg, 0.67 mmol, 収率96.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 137.4~139.1°C(再結晶溶媒:メタノール/酢酸エチル/n-ヘキサン, 2/1/1)

IR(KBr法): 3420, 2930, 1725, 1615, 1590, 1485, 1465, 1430, 1380, 1350, 1320, 1290, 1260, 1220, 1105, 1080.

実施例9B

15-(m-クロロフェニル)-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (286)



286

15-(m-クロロフェニル)-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル(301 mg, 0.699 mmol)をメタノール(100 ml)に溶かし、氷冷下で攪拌しながら、0.725規定水酸

1020, 985, 970, 880, 860, 820, 780, 765, 720, 705, 670 cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO, δ): 1.6-1.8(1H, m), 2.2(1H, q, J=8.6Hz), 2.4-2.6(1H, m), 3.41(1H, t, J=8.6Hz), 3.7-3.9(1H, m), 4.62(2H, s), 5.06(1H, q, J=8.6Hz), 5.10(1H, d, J=6.6Hz), 4.8-5.0(1H, m), 5.60(1H, dd, J=6.6, 15.1 Hz), 5.80(1H, dd, J=8.6, 15.1 Hz), 5.5-5.7(1H, m), 6.5-6.8(3H, m), 7.2-7.5(3H, m), 7.41(1H, s)

MASS(FAB法, m/e) 416(M⁺)

元素分析値

	計算値(C ₂₂ H ₂₁ O ₄ Cl ₁ として)	実測値
C(%)	63.38	63.19
H(%)	5.08	5.09

化ナトリウム水溶液(7.72 ml, 5.59 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、水(20 ml)を加え、1規定塩酸で中和し、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメタノール(2 ml)、酢酸エチル(1 ml)及びn-ヘキサン(1 ml)で再結晶すると、白色結晶の15-(m-クロロフェニル)-15-エビ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量239 mg, 0.57 mmol, 収率82%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 163.8~165.2°C(再結晶溶媒:メタノール/酢酸エチル/n-ヘキサン, 2/1/1)

IR(KBr法): 3430, 2930, 2870, 1720, 1625, 1590, 1490, 1465.

1450, 1380, 1350, 1310,
1290, 1280, 1270, 1250,
1200, 1105, 1075, 1060,
1010, 990, 950, 880, 850, 810,
790, 780, 720, 700, 680 cm^{-1}

NMR(400MHz, DMSO, δ): 1.6-1.8 (1H, m), 2.1-

2.3 (1H, m), 2.4-2.6 (1H, m),
3.43 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 3.7-3.9
(1H, m), 4.63 (2H, s), 4.8-4.9
(1H, m), 5.0-5.2 (3H, m), 5.60
(1H, dd, $J=6.3, 15.1\text{Hz}$), 5.80
(1H, dd, $J=8.3, 15.1\text{Hz}$), 6.6-
6.8 (3H, m), 7.2-7.5 (3H, m),
7.41 (1H, s)

MASS (FAB法, m/e): 415 (M^+-1)

元素分析値

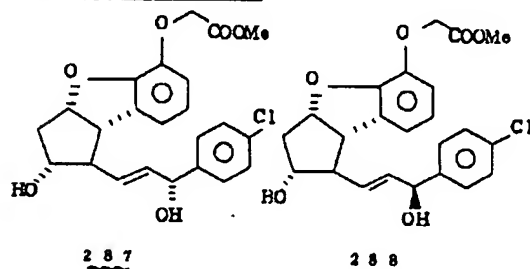
計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Cl}_2$ として) 実測値

C(%)	63.38	63.22
H(%)	5.08	5.13

セリウム・7水和物 (1.34g, 3.60mmol) を
加えて-3℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム
(5.67g, 1.50mmol) を加えた。-3℃で
10分間攪拌した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液 (20ml) を加え、蒸留した。残渣に酢酸エチ
ル (80ml) を加えて戸過し、沈殿物を酢酸エチ
ル (20ml \times 2) で洗い、戸液を合わせて水 (30
ml)、飽和食塩水 (30ml) で洗った。無水硫酸
マグネシウムで乾燥後蒸留した。次に得られた油
状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (40
ml) に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシド
のメタノール溶液 (5.22規定, 0.14ml,
0.75mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。
この反応液を酢酸で中和し、蒸留後水 (40ml)
を加え、酢酸エチル (80ml, 20ml \times 2) で抽
出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (40ml)
で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸留した。
得られた残渣をメルク社ローバークラム1シリカ

実施例99

15-(p-クロロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル
-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレ
ンPGI₂メチルエステル (287) およびその
15-エビ体 (288)



15-(p-クロロフェニル)-15-オキソ
-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター
m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-
ベンゾアート (160g, 3.00mmol) をメタ
ノール (120ml) に溶かし、この溶液に三塩化

ゲル：酢酸エチル/シクロヘキサン=2:1) で
分離精製すると、低極性の留分として白色結晶の
15-(p-クロロフェニル)-15-エビ-2,
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェ
ニレンPGI₂メチルエステル (549mg, 1.27
mmol, 収率42%) および高極性の留分とし
て白色結晶の15-(p-クロロフェニル)-2,
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェ
ニレンPGI₂メチルエステル (500mg, 1.16
mmol, 収率34.7%) が得られた。これらの構
造は以下のデータにより確認した。

15-(p-クロロフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル
-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレ
ンPGI₂メチルエステル
m.p. 101~102℃ (エタノール/酢酸エ

特開昭62-265279 (263)

ナールから再結晶)

IR (KBr法): 3300, 2930, 1780,
1600, 1480, 1450,
1410, 1370, 1330,
1280, 1250, 1210,
1180, 1160, 1100,
1070, 1030, 1010,
970, 950, 890, 850,
830, 800, 780, 740,
720, 700, 600, 550,
490, 480 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 2.0 s
(1H, ddd, $J=4.9$,
8.3, 14.0 Hz), 2.16
(1H, d, $J=5.4$ Hz),
2.37 (1H, d, $J=3.4$
Hz), 2.45~2.55 (1H,
m), 2.63 (1H, ddd,

$J=6.4, 7.3, 14.0$ Hz),
3.48 (1H, t, $J=8.5$
Hz), 3.78 (3H, s),
3.9~4.0 (1H, m),
4.71 (2H, s), 5.15
~5.25 (2H, m), 5.7
~5.8 (2H, m), 6.65
~6.8 (3H, m), 7.3
~7.4 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 430 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{Cl}$ として) 実測値

C: 64.11 C: 63.97

H: 5.38 H: 5.41

15-(p-クロロフェニル)-15-エビ-
2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インテ
-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 150~151°C (酢酸エチル/ヘキサ
ンから再結晶)

IR (KBr法): 3490, 2980, 2900,
1700, 1620, 1590,
1490, 1470, 1435,
1400, 1380, 1330,
1300, 1280, 1270,
1200, 1170, 1110,
1090, 1070, 1010,
980, 950, 870, 860,
820, 800, 790, 770,
730, 610, 590, 550,
490 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 2.0~2.1
(2H, m), 2.3~2.4
(1H, m), 2.53 (1H,
q, $J=7.7$ Hz), 2.61
(1H, dt, $J=6.8$,

13.2 Hz), 3.50 (1H,
t, $J=7.7$ Hz), 3.78
(3H, s), 3.9~4.0
(1H, m), 4.71 (2H,
s), 5.1~5.25 (2H,
m), 5.75 (1H, dd,
 $J=7.7, 15.4$ Hz),
5.80 (1H, dd, $J=$
5.4, 15.4 Hz), 6.7
~6.8 (3H, m), 7.3~
7.4 (4H, m)

MASS (EI法, m/e): 430 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{Cl}$ として) 実測値

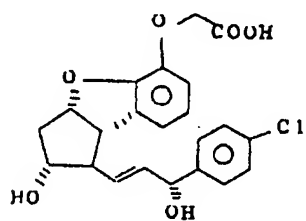
C: 64.11 C: 64.05

H: 5.38 H: 5.40

実施例100

15-(p-クロロフェニル)-2,5,8,

7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル
-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレ
ンPGI₂ (289)



289

15-(p-クロロフェニル)-2, 5, 6,
7, 16, 17, 18, 19, 20-ノナノル-
4-オキサ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂ メタルエステル (200mg, 0.484mmol)
をメタノール (20ml) に溶かし、この溶液に1
規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3ml, 3mmol)
を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を
蒸留し、残液に水 (20ml) を加え、1規定塩酸
(3ml) にて中和し、酢酸エチル (80ml, 20ml)

NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 1.71
(1H, ddd, J=5.9,
9.3, 13.2Hz), 2.19
(1H, q, J=8.6Hz),
2.4~2.6 (1H, m),
3.40 (1H, t, J=8.6
Hz), 3.7~3.8 (1H,
m), 4.61 (2H, s),
4.8~4.9 (1H, m),
5.0~5.1 (1H, m),
5.11 (1H, d, J=8.4
Hz), 5.5~5.6 (1H,
m), 5.60 (1H, dd,
J=8.4, 15.1Hz),
6.77 (1H, dd, J=7.6,
15.1Hz), 6.5~
6.7 (3H, m), 7.40
(4H, s)

×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水
で洗い、稀水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する
と194mgの粗結晶が得られた。この粗結晶をエ
タノール/酢酸エチル/ヘキサンで再結晶すると、
白色結晶の15-(p-クロロフェニル)-2,
5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20-ノ
ナノル-4-オキサ-4, 8-インター-m-フェ
ニレンPGI₂ (114mg, 0.273mmol) が
68.6%の収率で得られた。この構造は以下のデ
ータにより確認した。

m.p. 133~135℃

IR (KBr法): 3430, 2930, 1730,
1620, 1590, 1490,
1470, 1430, 1380,
1350, 1290, 1200,
1110, 1010, 980,
870, 850, 830, 810,
770, 730, 500cm⁻¹

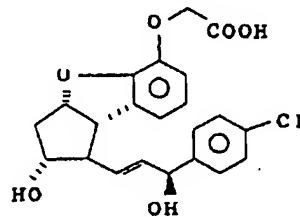
MASS (EI法, m/e): 380 (M-2H₂O)⁺

元素分析

計算値 (C ₂₂ H ₂₂ O ₆ Clとして)	実測値
C: 63.39	C: 63.07
H: 5.08	H: 5.15

実施例101

15-(p-クロロフェニル)-15-エビ-
2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19,
20-ノナノル-4-オキサ-4, 8-イン
ター-m-フェニレンPGI₂ (290)



(290)

15-(p-クロロフェニル)-15-エビ-
2, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20

ノナノル-4-オキサー-4,8-インター-m-
フエニレンPGI₂メチルエステル(255mg,
0.592mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、
この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3
ml,3mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合
物を蒸留し、残渣に水(20ml)を加え、1規定塩酸、
(3ml)にて中和し、酢酸エチル(80ml,20ml×2)
で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後蒸留すると239mg
の粗結晶が得られた。この粗結晶をエタノール/
酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の15-(p
-クロロフエニル)-15-エビ-2,3,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル-
4-オキサー-4,8-インター-m-フエニレン
PGI₂(112mg,0.269mmol)が43.4%の
収率で得られた。この構造は以下のデータにより
確認した。

m.p. 143~144℃

5.0~5.15(2H, m),
5.5~5.6(1H, m),
5.60(1H, dd, J=
6.6, 15.4Hz), 5.77
(1H, dd, J=8.0,
15.4Hz), 6.65~6.8
(3H, m), 7.38(4H,
s)

MASS(EI法, m/e): 380 (M-2H₂O)⁺

元素分析

計算値(C ₂₂ H ₂₁ O ₆ Clとして)	実測値
C: 63.39	C: 63.10
H: 5.08	H: 5.07

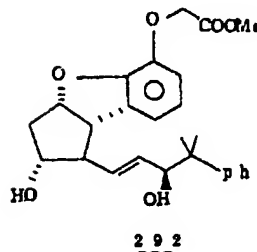
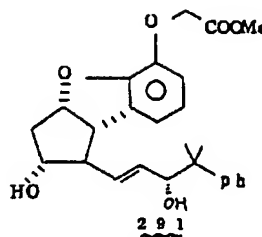
実施例102

15-メチル-16-フエニル-2,3,6,
7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキ
サー-4,8-インター-m-フエニレンPGI₂メ
チルエステル(291)およびその15-エビ体

IR(KBr法): 3430, 2930, 1730,
1620, 1600, 1490,
1470, 1430, 1380,
1350, 1320, 1300,
1280, 1260, 1200,
1110, 1090, 1010,
980, 950, 850, 820,
800, 790, 770, 730,
590, 480cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 1.71
(1H, ddd, J=5.9,
9.3, 13.2Hz), 2.19
(1H, q, J=8.8Hz),
2.45~2.6(1H, m),
3.43(1H, t, J=8.8
Hz), 3.7~3.8(1H,
m), 4.63(2H, s),
4.8~4.9(1H, m),

(292)



15-メチル-16-オキソ-16-フエニル
-2,3,6,7,18,19,20-ヘプタノ
ル-4-オキサー-4,8-インター-m-フエニレ
ンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアト

(2.28 g, 4.22 mmol) をメタノール (120 ml) に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物 (20.5 g, 5.49 mmol) を加えて -5℃ に冷却し、水酸化ホウ素ナトリウム (17.8 町、4.71 mmol) を加えた。-5℃ で20分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、撹拌した。残渣に酢酸エチル (60 ml) を加え、戸過し、沈殿物を酢酸エチル (20 ml × 2) で洗い、戸液を合わせて水 (40 ml)、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (50 ml) に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5.22 規定、0.32 ml, 1.69 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、酢酸後水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml, 20 ml × 2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥

し、濃縮した。得られた残渣をメルク社ローバークラム (シリカゲル：酢酸エチル/シクロヘキサノ-4:1) で分級精製すると、低極性の留分として白色結晶の16-メチル-16-フェニル-15-エビ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (7.89 町、1.76 mmol, 収率41.7%) および高極性の留分として白色結晶の16-メチル-16-フェニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (8.53 町、1.49 mmol, 収率33.3%) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16-メチル-16-フェニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 134~134.5℃ (酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr 法): 3420, 3250, 2970, 2940, 2880, 1770, 1615, 1590, 1490, 1480, 1430, 1390, 1360, 1280, 1240, 1210, 1200, 1180, 1120, 1100, 1080, 1080, 1030, 980, 970, 890, 880, 820, 790, 780, 730, 700, 620, 600, 570 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.34 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.8~1.9 (1H, m), 1.98 (1H, ddd, J=3.3, 9.0, 13.8 Hz),

2.3~2.5 (2H, m), 2.59 (1H, ddd, J=6.4, 7.3, 13.8 Hz), 3.37 (1H, t, J=9.1 Hz), 3.78 (3H, s), 3.75~3.9 (1H, m), 4.14 (1H, d, J=5.9 Hz), 4.71 (2H, s), 5.14 (1H, ddd, J=3.3, 7.3, 9.1 Hz), 5.45~5.6 (2H, m), 6.4~6.65 (1H, m), 6.7~6.8 (2H, m), 7.15~7.25 (1H, m), 7.3~7.4 (4H, m)

MASS (EI 法, m/e): 438 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₆H₃₀O₆ として) 実測値

C: 71.21

C: 71.16

H: 6.90

H: 6.92

16-メチル-16-フエニル-15-エビ-
2,5,8,7,18,19,20-ヘプタノ
ル-4-オキサ-4,8-インター-m-フエニ
レンPGI₂メチルエチル
m.p. 107~108℃ (酢酸エチルから再結
晶)

IR (KBr法): 3560, 3500, 3400,
2970, 1740, 1720,
1620, 1590, 1490,
1460, 1380, 1310,
1280, 1190, 1170,
1110, 1070, 1020,
980, 950, 860,
790, 760, 730,
700, 500 cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.38

(3H, s), 1.40 (3H,

s), 1.5~1.7 (2H, m),

2.00 (1H, ddd, J=

5.3, 8.5, 13.7 Hz),

2.35~2.45 (1H, m),

2.56 (1H, ddd, J=

6.4, 7.3, 13.7 Hz),

3.41 (1H, t, J=8.7

Hz), 3.7~3.8 (1H,

m), 3.78 (3H, s),

4.2~4.25 (1H, m),

4.71 (2H, s), 5.16

(1H, ddd, J=5.3,

7.3, 8.7 Hz), 5.5~5.6

(2H, m), 6.7~6.8

(3H, m), 7.2~7.25

(1H, m), 7.3~7.4

(4H, m)

MASS (EI法, m/e): 438 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₈H₃₀O₈として)

実測値

C: 71.21

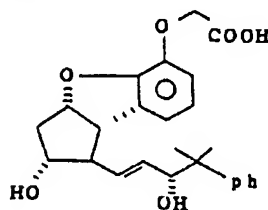
C: 71.23

H: 6.90

H: 6.90

実施例103

16-メチル-16-フエニル-2,5,6,
7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキ
サ-4,8-インター-m-フエニレンPGI₂
(293)



293

16-メチル-16-フエニル-2,5,6,

7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ
-4,8-インター-m-フエニレンPGI₂メチル
エステル(220mg, 0.502 mmol)をメタノー
ル(20ml)に溶かし、この溶液に1規定の水酸
化ナトリウム水溶液(3ml, 3 mmol)を加え、
室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残
渣に水(20ml)を加え、1規定塩酸(3ml)に
て中和し、酢酸エチル(30ml, 15ml×2)で
抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると240
mgの粗結晶が得られた。この粗結晶をエタノール/
ヘキサンで再結晶すると白色結晶の16-メチル
-16-フエニル-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インター
-m-フエニレンPGI₂(170mg, 0.401 mmol)
が79.9%の収率で得られた。この構造は以下のデ
ータにより確認した。

m.p. 187~188℃

IR (KBr 法): 3350, 2970, 2870,
1740, 1620, 1590,
1490, 1430, 1380,
1290, 1250, 1200,
1180, 1120, 1030,
990, 970, 950, 860,
790, 760, 730, 700
cm⁻¹

NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 1.24
(3H, s), 1.29 (3H,
s), 1.65 (1H, ddd,
J=3.9, 9.3, 13.2Hz),
2.08 (1H, q, J=8.4
Hz), 2.4~2.55 (1H,
m), 3.22 (1H, t,
J=8.4Hz), 3.6~3.7
(1H, m), 4.05~4.15
(1H, m), 4.62 (2H,

m), 4.7~4.8 (2H, m),
4.95~5.05 (1H, m),
5.26 (1H, dd, J=
6.8, 15.1Hz), 5.50
(1H, dd, J=8.4,
15.1Hz), 6.42 (1H,
dd, J=3.4, 5.2Hz),
6.671 (1H, d, J=5.2
Hz), 6.674 (1H, d,
J=3.4Hz), 7.16 (1H,
t, J=7.5Hz), 7.29
(2H, t, J=7.5Hz),
7.39 (2H, d, J=7.5
Hz)

MASS (EI 法, m/e): 424 (M⁺)

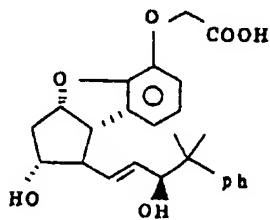
高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₂₈O₆M⁺) 424.1886

実測値 (M⁺) 424.1915

実施例 104

16-メチル-16-フェニル-15-エビ-
2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノ
ル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニ
レンPGI₂ (294)



294

16-メチル-16-フェニル-15-エビ-
2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル
-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレン
PGI₂ メチルエステル (220mg, 0.502mmol)
をメタノール (20ml) に溶かし、この溶液に1
規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3ml, 3mmol)
を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃

縮し、残渣に水 (20ml) を加え、1規定塩酸 (3ml) にて中和し、酢酸エチル (30ml, 15ml
×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水
(20ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後、蒸留すると229mgの粗結晶が得られた。こ
の粗結晶をエタノール/酢酸エチル/ヘキサンで
再結晶すると白色結晶の16-メチル-16-フ
エニル-15-エビ-2,5,6,7,18,
19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-
インター-m-フェニレンPGI₂ (180mg,
0.425mmol) が84.7%の収率で得られた。こ
の構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 173~174℃

IR (KBr 法): 3400, 2970, 1740,
1620, 1590, 1490,
1480, 1430, 1300,
1250, 1200, 1120,
1080, 1070, 1030.

特開昭62-265279 (269)

970.950.860.800.

770.730.700 cm^{-1}

NMR(400MHz, DMSO- d_6 , δ): 1.23

(3H, s), 1.29(

3H, s), 1.85(1H,

ddd, $J=5.9, 9.3,$

13.2Hz), 2.07(1H,

q, $J=8.2\text{Hz}$), 2.4~

2.55(1H, m), 3.30

(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$),

3.6~3.7(1H, m),

4.0~4.1(1H, m),

4.62(2H, s), 4.65~

4.76(1H, m), 4.75~

4.85(1H, m), 4.95~

5.05(1H, m), 5.24

(1H, ddd, $J=5.9,$

15.5Hz), 5.87(1H,

dd, $J=8.2, 15.5\text{Hz}$),

6.57(1H, t, $J=4.4$

Hz), 6.69(2H, d,

$J=4.4\text{Hz}$), 7.15(

1H, t, $J=7.3\text{Hz}$),

7.28(2H, dd, $J=$

7.3, 7.8Hz), 7.38

(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$)

MASS(EI法, m/e): 424 (M^+)

高分解能マスペクトル

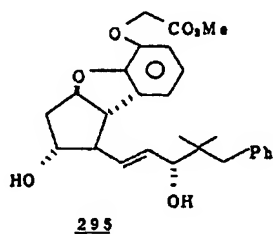
計算値($C_{25}H_{28}O_6, M^+$) 424.1888

実測値(M^+) 424.1883

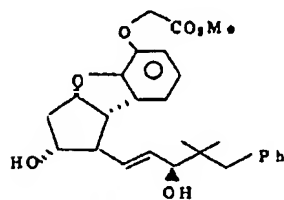
(以下余白)

実施例105

16, 16-ジメチル-17-フェニル-2,
5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4
-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル(295)およびその15-エピ体
(296)



295



296

16, 16-ジメチル-15-オキサ-17-
フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプ
タノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート
(1.1946g, 2.43mmol)をメタノール(50
ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(0.90
g, 2.43mmol)を加えて溶かし、-15℃で攪拌
している中に水素化ホウ素ナトリウム(66.0mg,
1.74mmol)を加えて、1時間攪拌した。反応混
合物に水(10ml)を加えて溶液を留去した後、酢
酸エチル(50ml)を加え、生じた沈殿をハイフロ
スーパーセルでろ過し、その沈殿をさらに酢酸エ
チル(50ml×3)で洗浄し、ついで酢酸エチル層
を合わせて水(50ml)および飽和食塩水(50ml)
で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると
油状物が得られた。ベンゼン共沸(20ml×3)、
減圧により乾燥した後、無水メタノール(40ml)
に溶かし、ナトリウムメトキシド(5.22規定、

0.02 mol, 0.104 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸を加えてpH7とし、蒸留した後水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エチル層を水(50 ml)および飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサノール=2:1)で分離精製すると、低極性の留分として16, 18-ジメチル-17-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(0.1483 g, 0.328 mmol)及び高極性の留分として16, 18-ジメチル-17-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(0.1792 g, 0.396 mmol)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

データにより確認した。

16, 18-ジメチル-17-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

m. p. 98~99°C (酢酸エチルとn-ヘキサノールから再結晶, 無色針状結晶)

IR(KBr法): 3330, 3020, 2950, 2860,

1750, 1608, 1582, 1478,

1453, 1428, 1368, 1286,

1203, 1166, 1175, 1158,

1112, 1081, 1068, 1035,

988, 962, 942, 887, 852,

825, 772, 753, 721, 692,

669, 631cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ):

0.85(3H, s), 0.93(3H, s),

1.50-2.30(3H, m), 2.45-2.58

(2H, m), 2.60-2.71(1H, m),

2.75-2.83(1H, m), 3.42-3.50

(1H, m), 3.79(3H, s), 3.84(1H,

d, J=7.32Hz), 3.89-3.98(1H, m),

4.72(2H, s), 5.16-5.24(1H, m),

5.62(1H, dd, J=15.13, 8.30Hz),

5.73(1H, dd, J=15.63, 7.33Hz),

6.69-6.82(3H, m), 7.15-7.34(5H,

m)

MASS(EI法, m/e): 452(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₇H₃₂O₄, M⁺) 452.2199

実測値(M⁺) 452.2188

16, 18-ジメチル-17-フエニル-15-

エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール

-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フエニレン

PGI₂メチルエステル

IR(薄膜法): 3365, 3030, 2960, 2875,

1750, 1617, 1592, 1482,

1458, 1437, 1380, 1362,

1288, 1263, 1220, 1191,

1111, 1093, 1068, 1028,

1003, 973, 890, 857, 785,

760, 732, 700, 662cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ):

0.84(3H, s), 0.93(3H, s),

1.50-1.80(2H, 幅広いs), 2.03-

2.13(1H, m), 2.48-2.69(3H, m),

2.75-2.83(1H, m), 3.52(1H, t,

J=8.30Hz), 3.79(3H, s), 3.88

(1H, d, J=5.86Hz), 3.90-4.00

(1H, m), 4.67-4.80(2H, m),

5.19-5.28(1H, m), 5.63-5.73

(1H, m), 5.78(1H, dd, J=15.62

Hz, 6.35Hz), 6.68-6.88(3H, m),

7.15-7.33(5H, m)

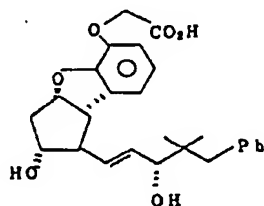
MASS (EI法, m/e): 452 (M⁺)

高分解能マスマスペクトル

計算値 (C₂₇H₃₂O₄, M⁺) 452.2199実測値 (M⁺) 452.2184

実施例106

16, 16-ジメチル-17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (297)



297

16, 16-ジメチル-17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メ

1454, 1427, 1361, 1284,
1244, 1191, 1159, 1111,
1074, 1024, 992, 963, 890,
856, 826, 788, 758, 723,
694cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃ + CD₂SCD₃, δ):

0.82 (3H, s), 0.92 (3H, s),
1.97-2.08 (1H, m), 2.49-2.72
(3H, m), 2.75-2.84 (1H, m),
3.00-4.50 (2H, 幅広いs), 3.36-
3.44 (1H, m), 3.75-3.91 (2H, m),
4.67 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, m),
5.58 (1H, dd, J=15.14, 8.79Hz),
5.72 (1H, dd, J=15.14, 7.81Hz),
6.68-6.78 (3H, m), 7.16-7.34 (5H,
m)

MASS (EI法, m/e): 438 (M⁺)

チルエステル (98.8 mg, 0.218 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液 (1規定, 0.65 ml, 0.655 mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸 (1規定) を加えて pH 2 とした後メタノールを留去し、水 (10 ml) を加えて酢酸エチル (20 ml × 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を水 (20 ml) および飽和食塩水 (20 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると、16, 16-ジメチル-17-フェニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ が単一生成物として 95.6 mg 得られた (収率 100%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m. p. 144~145℃ (酢酸エチルとn-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

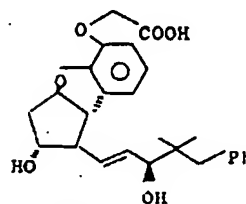
IR (KBr法): 3360, 3025, 2960, 2870,
1732, 1614, 1584, 1479,

高分解能マスマスペクトル

計算値 (C₂₈H₃₀O₄, M⁺) 438.2048実測値 (M⁺) 438.2047

実施例107

16, 16-ジメチル-17-フェニル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (298)



298

16, 16-ジメチル-17-フェニル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (1125 mg, 0.249

mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定、0.75ml, 0.746mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸(1規定)を加えてpH2とし、メタノールを留去し、水(10ml)を加えて酢酸エチル(20ml×4)で抽出した。ついで酢酸エチル層を水(20ml)および飽和食塩水(20ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると16, 16-ジメチル-17-フェニル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂が単一生成物として99.0mg得られた(収率90.7%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 7.1~7.4℃(酢酸エチルとn-ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3380, 3025, 2960, 2885, 1729, 1616, 1591, 1483, 1459, 1436, 1361, 1281,

1245, 1185, 1108, 1025, 970, 857, 792, 764, 728, 701cm⁻¹

¹H NMR(400MHz, CDCl₃ + CD₃SCD₃, δ):

0.83(3H, s), 0.90(3H, s), 2.00-2.10(1H, m), 2.45-2.62(3H, m), 2.72-2.81(1H, m), 3.46-3.53(1H, m), 3.70-4.20(4H, 幅広いm), 4.63-4.75(2H, m), 5.16-5.23(1H, m), 5.65(1H, dd, J=15.62, 7.61Hz), 5.74(1H, dd, J=15.63, 6.35Hz), 6.66-6.86(3H, m), 7.13-7.32(5H, m)

MASS(EI法, m/e): 438(M⁺)

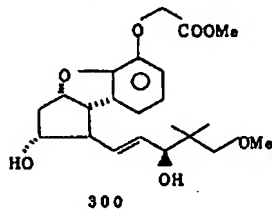
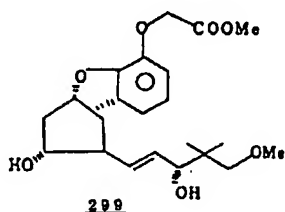
高分解マスペクトル

計算値(C₂₈H₃₀O₆, M⁺) 438.2048

実測値(M⁺) 438.2020

実施例108

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(299)およびその15-エビ体(300)



16, 16-ジメチル-15-オキソ-2,

5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアト(205g, 404mmol)をメタノール(100ml)に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(196g, 525mmol)を加えて-25℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(91.7mg, 242mmol)を加えた。-25℃で10分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチル(70ml)を加え、ろ過し、沈殿物を酢酸エチル(20ml×3)で洗い、ろ液を合わせて水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール(50ml)に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液(5.22規定、0.31ml, 1.62mmol)を加え、72時間攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後酢酸エチル(70ml)を加

え、水(30ml)で洗った。水層を酢酸エチル(15×2)で再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(50ml)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残液をメルク社ローパークラム(シリカゲル：酢酸エチル/シクロヘキサン=4:1)で分離精製すると、低極性の留分として油状の16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(618mg, 1.52mmol, 収率37.6%)および高極性の留分として白色結晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(557mg, 1.37mmol, 収率33.9%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-イン

5.20 (1H, ddd, J=5.3, 7.0, 8.7Hz) ;

5.6-5.7 (2H, m) ; 6.7-6.8 (3H, m)

MASS(EI法, m/e) : 406 (M⁺)

元素分析

計算値 (C₂₀H₃₀O₇として) 実測値

C : 65.01

C : 64.86

H : 7.44

H : 7.48

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル

IR(液膜法) : 3400, 2950, 1750, 1620,

1590, 1480, 1460, 1290,

1220, 1190, 1100, 1030,

970, 850, 750, 670cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, s) ; 2.07

(1H, ddd, J=5.0, 8.5, 13.7Hz) ;

2.05-2.15 (1H, m) ; 2.5-2.6 (1H,

ター-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル

m. p. 91~92℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

IR(KBr法) : 3330, 2970, 2930, 2870,

2800, 1760, 1620, 1590,

1490, 1470, 1430, 1370.

1300, 1210, 1190, 1120,

1030, 1000, 970, 950, 890,

860, 830, 780, 760, 730,

710, 680, 640, 600, 490cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ) : 0.92 (3H, s) ; 0.94

(3H, s) ; 2.05 (1H, ddd, J=5.3,

9.0, 13.8Hz) ; 2.4-2.5 (1H, m) ;

2.65 (1H, dt, J=7.0, 13.8Hz) ;

2.7-2.8 (1H, m) ; 3.24 (1H, d, J

=8.8Hz) ; 3.32 (1H, d, J=8.8Hz) ;

3.36 (3H, s) ; 3.48 (1H, t, J=8.7

Hz) ; 3.6-3.7 (1H, m) ; 3.79 (3H,

s) ; 3.9-4.0 (2H, m) ; 4.73 (2H, s) ;

m) ; 2.63 (1H, ddd, J=6.2, 7.3,

13.7Hz) ; 3.25 (1H, d, J=8.8Hz) ;

3.33 (1H, d, J=8.8Hz) ; 3.36 (3H,

s) ; 3.5-3.6 (2H, m) ; 3.79 (3H, s) ;

3.9-4.0 (2H, m) ; 4.72 (2H, s) ;

5.22 (1H, ddd, J=5.0, 7.3, 8.8Hz) ;

5.65-5.8 (2H, m) ; 6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法, m/e) : 406 (M⁺)

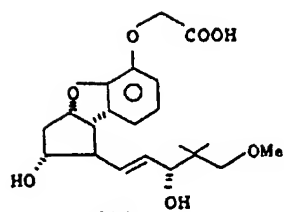
高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₂H₃₀O₇, M⁺) 406.1992

実測値 (M⁺) 406.1971

実施例109

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-
ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-
インタ-*m*-フェニレンPGI₂ (301)



301

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (285 mg, 0.702 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (35 ml, 35 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水 (20 ml) を加え、1規定塩酸 (35 ml) にて中和し、酢酸エチル (30 ml, 15 ml × 2) で抽出した。有機層を合わせて水 (20 ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると白色結晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-

$J=16.6\text{ Hz}$); 4.8-5.1 (3H, m); 5.1-5.2 (1H, m); 5.55-5.7 (2H, m); 6.7-6.8 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 392 (M^+)

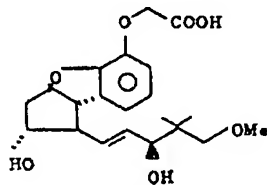
高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{21}H_{34}O_7, M^+$) 392.1835

実験値 (M^+) 392.1813

実施例 110

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂ (302)



302

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5,

-フェニレンPGI₂ (272 mg, 0.694 mmol)

が98.9%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m. p. 72~73°C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

IR (KBr法): 3320, 2960, 2930, 1740,

1720, 1610, 1590, 1490, 1460,

1370, 1300, 1280, 1190, 1160,

1110, 1090, 1030, 1000, 976,

920, 890, 850, 830, 760, 730 cm^{-1}

NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.91 (3H, s); 0.92

(3H, s); 2.01 (1H, ddd, $J=5.1$,

8.5, 13.7 Hz); 2.4-2.55 (1H, m);

2.60 (1H, dt, $J=6.8$, 13.7 Hz);

3.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$); 3.32 (1H,

d, $J=8.8\text{ Hz}$); 3.35 (3H, s); 3.44

(1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$); 3.85-3.95 (1H,

m); 3.98 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$); 4.65

(1H, d, $J=16.6\text{ Hz}$); 4.71 (1H, d,

6, 7, 20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ

-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチル

エステル (355 mg, 0.875 mmol) をメタノー

ール (20 ml) に溶かし、この溶液に1規定の水酸化

ナトリウム水溶液 (4 ml, 4 mmol) を加え、室温で

4時間撹拌した。残渣に水 (20 ml) を加え、1規

定塩酸 (4 ml) にて中和し、酢酸エチル (30 ml,

15 ml × 2) で抽出した。有機層を合わせて水 (20

ml)、飽和食塩水 (30 ml) で洗い、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後濃縮すると、白色結晶の16,

16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7,

20-ペンタノール-4, 18-ジオキサ-4, 8

-インター-m-フェニレンPGI₂ (314 mg,

0.801 mmol) が91.5%の収率で得られた。こ

の構造は以下のデータにより確認した。

m. p. 51~52.5°C (酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法): 3400, 2960, 1740, 1620, 1590,

1480, 1460, 1370, 1190, 1110,

1030, 970, 920, 860, 780, 730 cm^{-1}
NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.91 (3H, s), 0.92

(3H, s): 2.0-2.1 (1H, m): 2.5-2.7

(2H, m): 3.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$):

3.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$): 3.36 (3H,

s): 3.45-3.6 (1H, m): 3.85-3.95

(1H, m): 4.00 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$):

4.4-4.8 (5H, m): 5.15-5.25 (1H,

m): 5.6-5.8 (2H, m): 6.65-6.9 (3H,

m)

MASS (EI法 m/e): 392 (M^+)

高分解能マスマスペクトル

計算値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_7, M^+$) 392.1835

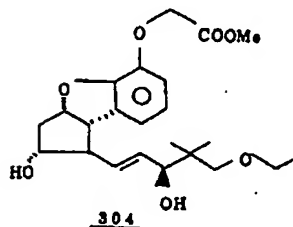
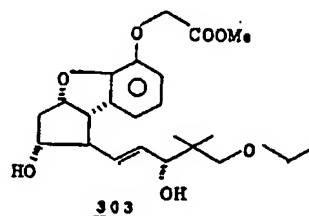
実測値 (M^+) 392.1810

実施例 111

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (303) およ

化セリウム-7水和物 (1.66g, 4.82mmol)を加えて-25℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (105mg, 2.78mmol)を加えた。-25℃で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチル (80ml)を加えて伊過し、沈殿物を酢酸エチルで2回洗い、伊液を合わせて水 (30ml)、飽和食塩水 (50ml)で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。次に得られた油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (50ml)に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5.22規定、0.17ml, 0.87mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後酢酸エチル (100ml)を加え、水 (40ml)、飽和食塩水 (40ml)で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣をメルク社ローバークラム (シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=4:1)で分離精製すると、低

びその15-エピ体 (304)



16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル、11-ベンゾアート (1.82g, 3.48mmol)をメタノール (80ml)に溶かし、この溶液に三塩

塩性の留分として白色結晶の16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (623mg, 1.46mmol, 収率42.5%)および高極性の留分として白色結晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル (618mg, 1.47mmol, 収率42.2%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
m. p. 95.5~96℃ (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

IR (KBr法): 3300, 2970, 2860, 1760, 1620, 1590, 1490, 1470, 1380, 1300, 1220, 1200, 1190, 1130, 1090,

1030, 1000, 970, 950, 900,

860, 760, 730 cm^{-1} NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, s);0.95 (3H, s); 1.20 (3H, t, $J=$ 7.1Hz); 2.06 (1H, ddd, $J=5.0,$

8.8, 14.5Hz); 2.3-2.5 (2H, m),

2.64 (1H, dt, $J=7.1, 14.5\text{Hz}$);3.29 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$); 3.36 (1H,d, $J=9.3\text{Hz}$); 3.45-3.6 (3H, m);

3.79 (3H, s); 3.9-4.0 (3H, m);

4.73 (2H, s); 5.21 (1H, ddd, $J=$

5.0, 7.1, 8.8Hz); 5.6-5.8 (2H, m);

6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 420 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$ として) 実測値

C: 65.69

C: 65.57

H: 7.67

H: 7.66

(3H, m); 3.79 (3H, s); 3.91 (1H,

d, $J=3.9\text{Hz}$); 3.95-4.05 (2H, m);4.73 (2H, s); 5.23 (1H, ddd, $J=$

4.9, 7.3, 8.8Hz); 5.65-5.8 (2H, m);

6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 420 (M^+)

元素分析

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_7$ として) 実測値

C: 65.69

C: 65.67

H: 7.67

H: 7.68

実施例 112

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
 ラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ
 m-フェニレンPGI₂ (305)

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6,

7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m. p. 81.5~82.5 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル/ヘキサンから再
 結晶)

IR (KBr法): 3380, 2970, 2870, 1730, 1620,

1590, 1490, 1470, 1440, 1410,

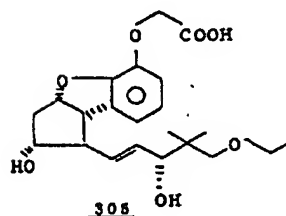
1370, 1360, 1300, 1280, 1260,

1200, 1110, 1060, 1030, 1000,

980, 950, 900, 860, 800, 770,

750, 730, 620, 650, 500 cm^{-1} NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.92 (3H, s); 0.93(3H, s); 1.22 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$);

1.8-1.9 (1H, m); 2.08 (1H, ddd,

 $J=4.9, 8.3, 13.7\text{Hz}$); 2.5-2.6 (1H,m); 2.63 (1H, ddd, $J=4.9, 8.3,$ 13.7Hz); 3.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$);3.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$); 3.45-3.6

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ

ラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ

m-フェニレンPGI₂メチルエステル (214mg,

0.510mmol) をメタノール (20ml) に溶かし、

この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3

ml, 3mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反

応混合物を濃縮し、残液に水 (20ml) を加え、1

規定塩酸 (3ml) にて中和し、酢酸エチル (25ml,

15ml \times 2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食

塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃

縮すると221mgの粗結晶が得られた。この粗結

晶を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶すると白色結

晶の16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ

トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-
-m-フェニレンPGI₂ (93mg, 0.229mmol)
が44.9%の収率で得られた。この構造は以下の
データにより確認した。

m. p. 77~78°C

IR (KBr法): 3400, 2970, 2870, 1780, 1720,
1620, 1590, 1490, 1460, 1410,
1380, 1360, 1290, 1230, 1180,
1110, 1070, 1030, 1010, 970,
950, 890, 860, 760, 720cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.92 (3H, s): 0.93
(3H, s): 1.20 (3H, t, J=7.1Hz):
2.0-2.1 (1H, m): 2.45-2.6 (1H, m):
2.60 (1H, ddd, J=6.4, 7.3, 13.7Hz):
3.29 (1H, d, J=9.1Hz): 3.36 (1H,
d, J=9.1Hz): 3.4-3.6 (3H, m): 3.9
-4.0 (1H, m): 3.99 (1H, d, J=5.9
Hz): 4.0-4.5 (3H, m): 4.67 (1H, d,

7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-^{5,8-}インタ-
-m-フェニレンPGI₂; メチルエステル (213mg,
0.507mmol) をメタノール (20ml) に溶かし、こ
の溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (3ml, 3
mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合
物を濃縮し、残液に水 (20ml) を加え、1規定塩
酸 (3ml) にて中和し、酢酸エチル (25ml, 15ml
×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で
洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると、
油状の16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5,
6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8
-インタ-m-フェニレンPGI₂ (201mg, 0.495
mmol) が97.6%の収率で得られた。この構造は以
下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 3400, 2970, 2930, 2870, 1740,
1620, 1590, 1480, 1460, 1280,
1190, 1110, 1030, 970, 860,
760cm⁻¹

J=16.4Hz): 4.72 (1H, d, J=16.4Hz):
5.15-5.3 (1H, m): 5.6-5.8 (2H, m):
6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 406 (M⁺)

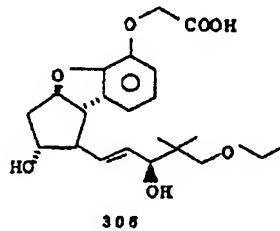
³¹P
高分能マスペクトル

計算値 (C₂₂H₃₀O₇, M⁺) 406.1992

実測値 (M⁺) 406.1970

実施例113

16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5,
6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8
-インタ-m-フェニレンPGI₂ (306)



16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6,

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (3H, s): 0.93 (3H,
s): 1.22 (3H, t, J=7.1Hz): 2.05
(1H, ddd, J=5.0, 8.2, 13.6Hz):
2.6-2.7 (2H, m): 3.30 (1H, d, J=
9.1Hz): 3.37 (1H, d, J=9.1Hz):
3.4-3.6 (3H, m): 3.9-4.0 (1H, m):
4.00 (1H, d, J=4.9Hz): 4.1-4.6
(3H, m): 4.66 (1H, d, J=16.6Hz):
4.71 (1H, d, J=16.6Hz): 5.20 (1H,
ddd, J=5.0, 7.3, 8.8Hz): 5.6-5.8
(2H, m): 6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 406 (M⁺)

高分能マスペクトル

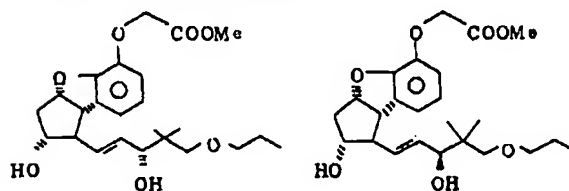
計算値 (C₂₂H₃₀O₇, M⁺): 406.1992

実測値 (M⁺): 406.1978

(以下空白)

実施例 114

16, 16 - ジメチル - 20 α - ホモ - 2, 5, 6, 7
- テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ
- m - フェニレンPGI₂ メチルエステル (307) と
その15 - エピ体 (308)



307

308

16, 16 - ジメチル - 15 - オキサ - 20 α -
- ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 18 -
ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレンPGI₂
メチルエステル, 11 - ベンゾアート (2.1 g,
3.93 mmol) をメタノール (120 ml) に溶かし、
三塩化セリウム (1.77 g, 4.75 mmol) を加えて
溶かした。この混合溶液を -10℃ に冷却し、さ
らに水素化ホウ素ナトリウム (58.4 mg, 1.54 mmol)

すると、低極性の留分の16, 16 - ジメチル -
15 - エピ - 20 α - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラ
ノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m
- フェニレンPGI₂ メチルエステル (収量671 mg,
1.55 mmol, 収率39.8%) 及び高極性の留分の

16, 16 - ジメチル - 20 α - ホモ - 2, 5, 6,
7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 -
インタ - m - フェニレンPGI₂ メチルエステル
(収量668 mg, 1.54 mmol, 収率39.7%) が得
られた。これらの構造は以下のデータにより確認
した。

16, 16 - ジメチル - 20 α - ホモ - 2, 5, 6,
7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 -
インタ - m - フェニレンPGI₂ メチルエステル
m. p. 100.0 ~ 100.8℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチ
ル/n - ヘキサン, 1/2)

IR (KBr法): 3380, 2950, 2870, 1735, 1615,
1590, 1485, 1460, 1430, 1360, 1290,

をゆつくり加え、そのまゝ20分間撹拌した。こ
の反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
(15 ml) を加え、戸過後戸液を濃縮した。濃縮
残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml
× 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml ×
1回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1回) で洗い、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、油状物 (208
g) が得られた。アルゴン雰囲気下でこの油状物
を無水メタノール (100 ml) に溶かし、撹拌した
が、ナトリウムメトキシド (5.22 N, 0.223 ml,
1.16 mmol) を加え、室温で14時間撹拌した。
この反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。
濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル
(50 ml × 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水
(20 ml × 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1回)
で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。
濃縮残渣をメルク社ローパーカラム (シリカゲル:
酢酸エチル/シクロヘキサン, 2/1) で分離精製

1245, 1190, 1105, 1030, 1010, 990,

965, 950, 855, 830, 790, 760, 725 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.92 (3H, s);

0.94 (3H, s); 0.9-1.0 (3H, m); 1.5
- 1.7 (2H, m); 2.06 (1H, ddd, J=5.1,
9.0, 13.9 Hz); 2.4-2.5 (1H, m); 2.5
- 2.7 (2H, m); 3.3 (1H, d, J=9.0 Hz);
3.36 (1H, d, J=9.0 Hz); 3.3-3.5 (2H,
m); 3.49 (1H, t, J=8.5 Hz); 3.79
(3H, s); 3.8-4.0 (2H, m); 4.02 (1H,
d, J=4.4 Hz); 4.73 (2H, s); 5.1-5.3
(1H, m); 5.6-5.8 (2H, m); 6.7-6.9
(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 434 (M⁺)

元素分析値

計算値 (C₂₈H₃₄O₇として) 実測値

	計算値	実測値
C (%)	66.34	66.30
H (%)	7.89	7.90

16, 16 - ジメチル - 15 - エピ - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂ メチルエステル, m. p. 83.1~84.2°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン, 1/4)

IR (KBr 法): 3370, 2950, 2920, 2860, 1730, 1615, 1585, 1480, 1455, 1430, 1410, 1370, 1330, 1290, 1270, 1255, 1190, 1105, 1060, 1020, 1000, 970, 950, 855, 830, 785, 750, 720 cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.927 (3H, s); 0.937 (3H, s); 0.937 (3H, t, J=7.3 Hz); 1.5-1.7 (2H, m); 1.8-2.0 (1H, m); 2.0-2.2 (1H, m); 2.55 (1H, q, J=7.8 Hz); 2.5-2.7 (1H, m); 3.3 (1H, d, J=9.0 Hz); 3.37 (1H, d, J=9.0 Hz); 3.3-3.5 (2H, m); 3.54 (1H, t, J=7.8 Hz); 3.79 (3H, s);

16, 16 - ジメチル - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂ メチルエステル (317 mg, 0.73 mmol) をメタノール (40 ml) に溶かし、水冷下で攪拌しながら 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.7 ml, 3.7 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌後濃縮した。濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチル (50 ml × 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をエーテル (2 ml) と n-ヘキサン (1.5 ml) で再結晶すると、白色結晶の 16, 16 - ジメチル - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂ が得られた (収量 278 mg, 0.662 mmol, 収率 90.7%)。この構造は以下のデータで確認した。

3.9-4.1 (3H, m); 4.73 (2H, s); 5.1-5.3 (1H, m); 5.6-5.8 (2H, m); 6.7-6.9 (3H, m)

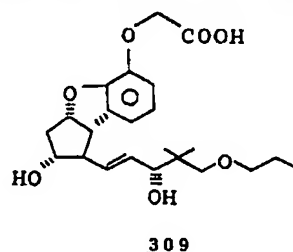
MASS (EI 法, m/e): 434 (M⁺)

元素分析値

計算値 (C ₂₄ H ₃₂ O ₇ として)	実測値
C (%)	66.34
H (%)	7.89
	7.93

実施例 115

16, 16 - ジメチル - 20 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノール - 4, 18 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I₂ (309)



m. p. 106.1~107.2°C (再結晶溶媒: エーテル/n-ヘキサン, 4/3)

IR (KBr 法): 3380, 2950, 2860, 1715, 1615, 1590, 1485, 1460, 1430, 1360, 1290, 1245, 1190, 1105, 1030, 1010, 990, 965, 950, 855, 830, 790, 760, 730 cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.92 (3H, s); 0.93 (3H, s); 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz); 1.5-1.7 (2H, m); 2.0-2.1 (1H, m); 2.50 (1H, q, J=7.4 Hz); 2.6-2.7 (1H, m); 3.30 (1H, d, J=9.0 Hz); 3.36 (1H, d, J=9.0 Hz); 2.3-2.4 (2H, m); 3.48 (1H, t, J=8.3 Hz); 3.94 (1H, q, J=7.4 Hz); 3.99 (1H, d, J=5.9 Hz); 3.5-4.1 (2H, m); 4.67 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.71 (1H, d, J=16.1 Hz); 5.1-5.3 (1H, m); 5.5-5.8 (2H, m); 6.7-6.9 (3H, m)

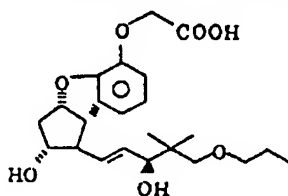
MASS (EI法, m/e): 420 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値 (C₂₃H₃₂O₇, M⁺) 420.2148実測値 (M⁺) 420.2159

実施例 116

16,16-ジメチル-15-エピ-20a-ホ
モ-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキ
サ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (310)



310

16,16-ジメチル-15-エピ-20a-ホ
モ-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオ
キサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メ
チルエステル (305mg, 0.703mmol) をメタノール

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.91 (3H, s);
0.93 (3H, s); 0.8-1.0 (3H, m);
1.5-1.7 (2H, m); 2.0-2.1 (1H, m);
2.5-2.7 (2H, m); 3.31 (1H, d, J=9.3
Hz); 3.37 (1H, d, J=9.3Hz); 3.3-
3.5 (2H, m); 3.52 (1H, t, J=8.3Hz);
3.9-4.0 (1H, m); 4.01 (1H, d, J=4.9
Hz); 4.1-4.6 (2H, m); 4.66 (1H,
d, J=16.6Hz); 4.7 (1H, d, J=16.6
Hz); 5.1-5.3 (1H, m); 5.6-5.8 (2H,
m); 6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 420 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値 (C₂₃H₃₂O₇, M⁺) 420.2148実測値 (M⁺) 420.2127

実施例 117

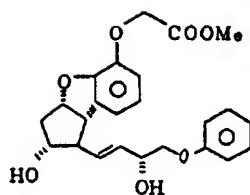
18-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-
オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (311) およびその15-エピ体 (312)

ル (40ml) に溶かし、氷冷下で撹拌しながら1
規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.5ml, 3.5mmol)
を加え、室温で1時間撹拌した。この反応溶液を
濃縮して水 (20ml) を加え、1規定塩酸で中和
した。この反応混合物を酢酸エチル (50ml×2
回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20ml×1回)
及び飽和食塩水 (20ml×1回) で洗い、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後濃縮すると無色透明な油状
の16,16-ジメチル-15-エピ-20a-
ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオ
キサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂が
得られた (収量 285mg, 0.68mmol, 収率 96.7%)。
この構造は以下のデータにより確認した。

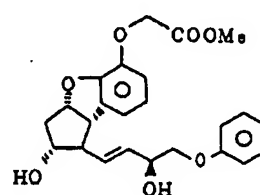
IR (薄膜法): 3400, 2960, 1735, 1615, 1590,

1475, 1450, 1380, 1350, 1280, 1240,

1180, 1100, 1025, 970, 880, 850, 830,

750, 725cm⁻¹

311



312

15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,
17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエスタ
ル, 11-ベンゾアート (1.44g, 2.72mmol)
をメタノール (100ml) に溶かし、ついで三塩化
セリウム・7水和物 (1.22g, 3.27mmol) を加え
て溶かした。この混合溶液を-10℃に冷却し、
さらに水酸化ホウ素ナトリウム (40.5mg, 1.07
mmol) をゆつくり加え、そのまま20分間撹拌
した。この反応溶液を0℃にもどし、飽和硫酸水
素ナトリウム水溶液 (15ml) を加え、濃縮した。
濃縮残渣に酢酸エチル (50ml) を加えて戸過し、

沈殿物を酢酸エチル(10 ml×5回)で洗った。酢酸エチル層を合せて水(30 ml×1回)及び飽和食塩水(30 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物(1.38 g)が得られた。アルゴン雰囲気下でこの油状物を無水メタノール(70 ml)に溶かし、攪拌しながら、ナトリウムメトキシドメタノール溶液(5.22 N, 0.15 ml, 0.783 mmol)を加え、14時間攪拌した。この反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した後水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン, 2/1)で分離精製すると、低極性の留分の16-フェノキシ-15-エピ-

2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(収量487 mg, 1.15 mmol, 収率43.9%)と高極性の留分の16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(収量413 mg, 0.97 mmol, 収率37.2%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

(以下余白)

16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 132.7~133.9℃(再結晶溶媒:酢酸エチル)
IR(KBr法): 3480,3420,2950,2930,2910,2870,1730,1620,1595,1590,1495,1460,1430,1375,1335,1320,1295,1270,1260,1240,1200,1170,1145,1110,1100,1090,1070,1065,1040,1030,1010,975,970,950,905,890,860,830,815,770,750,735,725,690 cm⁻¹
NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 2.0-2.2(1H, m); 2.4-2.5(1H, m); 2.51(1H, q, J=8.3 Hz); 2.6-2.7(1H, m); 2.8-2.9(1H, m); 3.50(1H, t, J=8.3 Hz); 3.78(3H, s); 3.92(1H, dd, J=7.5, 9.5 Hz); 3.7-4.0(1H, m); 4.03(1H, dd, J=3.6, 9.5 Hz); 4.5-4.7(1H, m);

4.72(2H, s); 5.1-5.3(1H, m); 5.70(1H, dd, J=6.4, 15.4 Hz); 5.87(1H, dd, J=8.3, 15.4 Hz); 5.7-5.9(3H, m); 5.9-7.1(3H, m); 7.2-7.4(2H, m)

MASS(EI法, m/e): 426 (M⁺)

元素分析値

計算値(C₂₈H₃₈O₇として) 実測値

C (%)	67.59	67.60
H (%)	6.15	6.12

16-フェノキシ-15-エピ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノール-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 102.2~102.9℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/クロロホルム, 2/1)

IR(KBr法): 3330,2920,1755,1735,1620,1600,1490,1460,1435,1380,1300,1265,1250,1230,1200,1170,1110,

1090, 1045, 950, 910, 895, 865, 845,

820, 765, 730, 690 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.7-1.9 (1H, m);

2.0-2.2 (1H, m); 2.5-2.7 (3H, m);

3.55 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$); 3.79 (3H,s); 3.92 (1H, dd, $J=7.6, 9.4\text{ Hz}$);3.95-4.05 (1H, m); 4.06 (1H, dd, $J=$ 3.4, 9.4 Hz); 4.5-4.7 (1H, m); 4.73

(2H, s); 5.2-5.3 (1H, m); 5.73 (1H,

dd, $J=5.1, 15.9\text{ Hz}$); 5.90 (1H, ddd, $J=1.2, 8.3, 15.9\text{ Hz}$); 6.7-7.1 (6H,

m); 7.2-7.4 (2H, m)

MASS(EI法, m/e): 394 ($\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}$)⁺

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7$, M^+) 426.1679実測値 (M^+) 426.1672

て中和し、酢酸エチル (50 ml \times 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル (3 ml) とメタノール (0.1 ml) で再結晶すると、白色結晶の 16-フェノキシ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ が得られた (収量 229 mg, 0.558 mmol, 収率 94.7%)。

この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 164.9~166.5°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/メ

タノール, 30/1)

IR(KBr法): 3400, 3040, 2970, 2925, 1735,

1710, 1620, 1600, 1490, 1465, 1430,

1370, 1290, 1250, 1200, 1110, 1085,

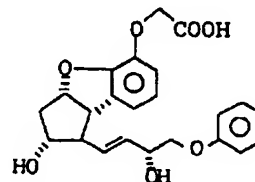
1040, 970, 950, 910, 890, 860, 830,

790, 770, 755, 730, 690 cm^{-1} NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.6-1.8 (1H,

実施例 118

16-フェノキシ-2, 5, 6, 7, 17, 18,

19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂ (313)

313

16-フェノキシ-2, 5, 6, 7, 17, 18,

19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-

インタ-m-フェニレンPGI₂; メチルエステル

(250 mg, 0.59 mmol) をメタノール (80 ml)

に溶かし、氷冷下で撹拌しながら 0.725 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.5 ml, 4.7 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。この反応溶液を濃縮して水 (20 ml) を加え、氷冷下で 1 規定塩酸を用い

m); 2.1-2.3 (1H, m); 2.4-2.6 (1H, m);

3.39 (1H, t, $J=9.3\text{ Hz}$); 3.7-3.9 (1H,m); 3.9 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$); 4.3-4.5

(1H, m); 4.63 (2H, s); 4.8-5.0 (1H,

m); 5.0-5.3 (1H, m); 5.62 (1H, dd,

 $J=5.9, 15.6\text{ Hz}$); 5.82 (1H, dd, $J=$ 7.6, 15.6 Hz); 6.6-6.8 (3H, m); 6.8-7.0 (3H, m); 7.28 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$);7.3 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)MASS(EI法, m/e): 412 (M^+)

元素分析値

計算値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7$ として)

実測値

C(%) 66.98

66.81

H(%) 5.87

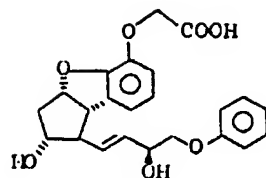
5.90

実施例 119

16-フェノキシ-15-エビ-2, 3, 6, 7, 17,

18, 19, 20-オクタノル-4-オキサ-4, 8-イ

ンタ-m-フェニレンPGI₂ (314)



314

16-フェノキシ-15-エビ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(253mg, 0.596mmol)をメタノール(80ml)に溶かし、氷冷下で撹拌しながら、0.725規定水酸化ナトリウム水溶液(6.6ml, 4.8mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。この反応溶液を濃縮して水(20ml)を加え、氷冷下で1規定塩酸を用いて中和し、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残液を酢酸エチル(3ml)とメタノール(0.5ml)で再結晶す

5.15-5.2(1H,m); 5.64(1H,dd,J=5.4,15.4Hz); 5.84(1H,dd,J=8.3,15.4Hz); 6.6-6.8(3H,m); 6.9-7.0(3H,m); 7.28(1H,d,J=7.3Hz); 7.30(1H,d,J=8.8Hz)

MASS(EI法, m/e): 412 (M⁺)

高分解能マスペクトル

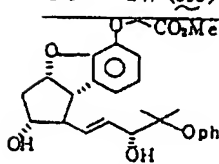
計算値(C₂₃H₂₈O₇, M⁺) 412.1522

実測値(M⁺) 412.1334

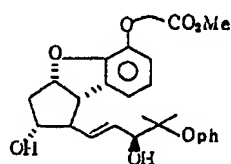
実施例 120

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(315)およびその

15-エビ体(316)



315



316

ると、白色結晶の16-フェノキシ-15-エビ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量229mg, 0.56mmol, 収率94%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 152.1~154.0℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/メタノール, 30/5)

IR(KBr法): 3400, 2920, 1735, 1710, 1620,

1600, 1490, 1460, 1430, 1370, 1290,

1250, 1200, 1120, 1080, 1040, 970,

950, 890, 860, 830, 790, 770, 750, 730,

690cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ): 1.6-1.8(1H,m);

2.2(1H,q,J=8.3Hz); 2.4-2.6(1H,

m); 3.43(1H,t,J=8.3Hz); 3.7-4.0

(3H,m); 4.3-4.4(1H,m); 4.63(2H,

s); 4.8-5.0(1H,m); 5.0-5.1(1H,m);

16-メチル-15-オキシ-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセタート(0.8647g, 1.75mmol)をメタノール(50ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(0.65g, 1.75mmol)を加えて溶かし、-15℃で撹拌している中に水素化ホウ素ナトリウム(93.2mg, 2.46mmol)を加えて、3時間半撹拌した。反応混合物に水(10ml)を加えて、溶液を留去した後、沈殿をハイフロッサーセルでろ過し、そのろ液を酢酸エチル(50ml×4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(50ml)および飽和食塩水(50ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると油状物が得られた。ベンゼン共沸(20ml×3)、減圧により乾燥した後、無水メタノール(40ml)に溶かし、ナトリウムメトキシド(5.22規定, 0.02ml, 0.104mmol)を加え、

アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸3滴を加え、蒸留した後水(20 ml)を加え、酢酸エテル(50 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エテル層を水(50 ml)および飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エテル/シクロヘキサン=4:1)で分離精製すると低極性の留分として16-メチル-16-フエノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(0.2962g, 0.652 mmol, 37.3%)及び高極性の留分として16-メチル-16-フエノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(0.3175g, 0.699 mmol, 39.9%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

=15.14Hz, 6.84Hz); 5.83 (1H, dd, J=15.63 Hz, 8.30 Hz); 6.71-6.79 (3H, m); 6.97-7.02 (2H, m); 7.10-7.16 (1H, m); 7.25-7.33 (2H, m)

MASS(EI法, m/e): 454 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₈H₃₀O₇, M⁺) 454.1991

実測値(M⁺) 454.2000

16-メチル-16-フエノキシ-15-エビ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 103~104℃(酢酸エテルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3475.3050, 2970.2940, 2850, 1670, 1613, 1596, 1481, 1460, 1428, 1369, 1320, 1293, 1280, 1253, 1230, 1198, 1173, 1153, 1113, 1071, 1023,

16-メチル-16-フエノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 107.5~108℃(酢酸エテルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3270, 2956, 2925, 1765, 1737, 1615, 1587, 1484, 1457, 1434, 1378, 1283, 1216, 1199, 1153, 1115, 1093, 1068, 1026, 966, 884, 855, 787, 759, 727.699 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 1.24 (3H, s); 1.26 (3H, s); 1.95-2.15 (3H, 幅広い s); 2.49-2.57 (1H, m); 2.62-2.71 (1H, m); 3.47-3.54 (1H, m); 3.79 (3H, s); 3.93-4.02 (1H, m); 4.20 (1H, d, J=6.35 Hz); 4.73 (2H, s); 5.18-5.25 (1H, m); 5.72 (1H, dd, J=

1008, 993, 981, 969, 944, 902, 884, 864, 837, 805, 763, 729, 689, 609 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 1.24 (3H, s); 1.25 (3H, s); 1.88-2.14 (3H, m); 2.53-2.70 (2H, m); 3.56 (1H, t, J=8.30 Hz); 3.79 (3H, s); 3.96-4.03 (1H, m); 4.20-4.24 (1H, m); 4.73 (2H, s); 5.21-5.28 (1H, m); 5.70-5.78 (1H, m); 5.82-5.91 (1H, m); 6.71-6.86 (3H, m); 6.98-7.03 (2H, m); 7.10-7.16 (1H, m); 7.25-7.34 (2H, m)

MASS(EI法, m/e): 454 (M⁺)

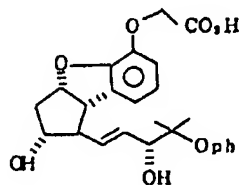
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₈H₃₀O₇, M⁺) 454.1991

実測値(M⁺) 454.1982

実施例 121

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8
-インタ-m-フェニレンPGI₂ (317)



317

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,
7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステ
ル (134.1 mg, 0.295 mmol) をメタノール (20
ml) に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液 (1 規定,
0.89 ml, 0.885 mmol) を加え、アルゴン下窒
素で一晩撹拌した。反応混合物に塩酸 (1 規定,
0.89 ml, 0.885 mmol) を加え、メタノールを

s); 1.27 (3H, s); 1.98-2.08 (1H, m);
2.42-2.50 (1H, m); 2.62-2.71 (1H,
m); 3.43-3.50 (1H, m); 3.87-3.96 (1H,
m); 4.17 (1H, d, J=6.35 Hz); 4.62-
5.13 (4H, 幅広い m); 5.14-5.22 (1H,
m); 5.70-5.84 (2H, m); 6.70-6.78 (3H,
m); 6.99-7.06 (2H, m); 7.07-7.14 (1H,
m); 7.24-7.34 (2H, m)

MASS (EI 法, m/e): 440 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C ₂₈ H ₂₈ O ₇ , M ⁺)	440.1835
実測値 (M ⁺)	440.1844

実施例 122

16-メチル-16-フェノキシ-15-エビ-2,
5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-
オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
(318)

留去し、水 (30 ml) を加えて酢酸エチル (20
ml × 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を水
(20 ml) および飽和食塩水 (20 ml) で洗い、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると 16-
メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,
19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-
インタ-m-フェニレンPGI₂ が単一生成物とし
て 130.4 mg 得られた (収率 100%)。この精
造は以下のデータにより確認した。

m.p. 150~152°C (アセトンとn-ヘキサンから再結

晶、無色針状結晶)

IR (KBr 法): 3430, 2960, 2923, 1735, 1612,

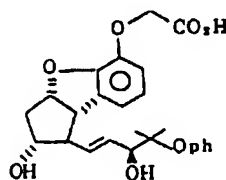
1587, 1482, 1454, 1427, 1372, 1362,

1285, 1245, 1220, 1190, 1152, 1115,

1093, 1068, 1039, 1022, 965, 951, 882,

853, 826, 785, 758, 725, 697 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₂SCD₃, δ): 1.25 (3H,



318

16-メチル-16-フェノキシ-15-エビ-
2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル
-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ メチルエステル (128.5 mg, 0.283 mmol)
をメタノール (20 ml) に溶かし、水酸化ナトリ
ウム水溶液 (1 規定, 0.85 ml, 0.848 mmol)
を加え、アルゴン下窒素で一晩撹拌した。反応混
合物に塩酸 (1 規定, 0.85 ml, 0.848 mmol) を
加え、メタノールを留去し、水 (10 ml) を加え
て、酢酸エチル (20 ml × 4) で抽出した。ついで酢酸エチル層を水 (20 ml) および飽和食塩水
(20 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

濃縮すると16-メチル-18-フェノキシ-15-
-エビ-2,5,6,7,18,19,20-ヘ
プタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂が単一生成物として124.7%得
られた(収率100%)。この構造は以下のデー
タにより確認した。

m.p. 130~132℃(アセトンとn-ヘキサンから再

結晶,無色針状結晶)

IR(KBr法): 3400, 2970, 2925, 1720, 1615,

1585, 1478, 1451, 1423, 1382, 1262,

1218, 1182, 1107, 1062, 1006, 957,

932, 867, 785, 765, 721, 687 cm⁻¹

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃ + CD₂SCD₃, δ): 1.24

(3H, s); 1.28(3H, s); 1.99-2.11(1H,

m); 2.48-2.58(1H, m); 2.58-2.69(1H,

m); 3.49-3.55(1H, m); 3.80-4.60(4H,

幅広い m); 4.67(2H, s); 5.15-5.23

(1H, m); 5.73-5.82(1H, m); 5.84-

5.93(1H, m); 6.70-6.86(3H, m);

6.97-7.05(2H, m); 7.08-7.15(1H,

m); 7.24-7.34(2H, m)

MASS(EI法, m/e): 440 (M⁺)

高分解能スペクトル

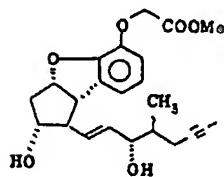
計算値(C₂₈H₃₂O₇, M⁺) 440.1835

実測値(M⁺) 440.1861

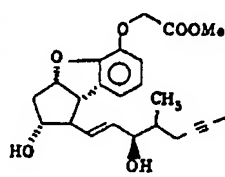
(以下余白)

実施例123

16-メチル-2,5,6,7-テトラノル-
4-オキサ-18,18,19,19-テトラテ
ヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル(319)とその15-エビ体(320)



319



320

16-メチル-15-オキサ-2,5,6,7-
-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,
19-テトラテヒドロ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂メチルエステル、11-ペンゾア
ート(2.49g, 4.96 mmol)をメタノール
(50 ml)に溶かし、攪拌しながら三塩化セリウ
ム(2.23g, 5.98 mmol)を加えて溶かした。

この混合溶液を-10℃に冷却し、さらに水素化
ホウ素ナトリウム(73.3mg, 1.94 mmol)を
ゆつくり加え、そのまま20分間攪拌した。この
反応溶液を0℃にもどし、飽和炭酸水素ナトリウ
ム水溶液(15 ml)を加え、撪過後撪液を濃縮し
た。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル
(50 ml × 2回)で抽出し、水(20 ml × 1回)
及び飽和食塩水(20 ml × 1回)で洗い、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後濃縮すると、油状物(2.47
g)が得られた。この油状物をアルゴン雰囲気下
でメタノール(40 ml)に溶かし、ナトリウムメ
トキシドメタノール溶液(0.48 ml, 2.5 mmol)
を加え、室温で7.5時間攪拌した。この反応溶液
に酢酸を加えて中和し、濃縮した。濃縮残渣に水
(30 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml × 2回)
で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml × 1回)及
び飽和食塩水(20 ml × 1回)で洗い、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメルク

社ローパーカラム(シリカゲル：酢酸エチル／シクロヘキサン，2／1)で分離精製すると、低極性の留分の16-メチル-15-エビ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(収量715mg, 1.79mmol, 収率36.4%)及び高極性の留分の16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(収量689mg, 1.72mmol, 収率35.1%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₃H₂₈O₆, M⁺) 400.1886

実測値(M⁺) 400.1892

16-メチル-15-エビ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 74.6~78.2℃(再結晶溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン，2／1)

IR(KBr法)：3300, 2970, 2930, 1740,

1620, 1595, 1490, 1460,

1435, 1380, 1280, 1265,

1250, 1200, 1115, 1070,

1010, 965, 890, 865, 770,

730cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ)：1.00(3H, d, J=

6.8Hz), 1.6-1.8(1H, m),

1.7-1.8(4H, m), 1.8-2.2(3H,

IR(液膜法)：3380, 2970, 2930, 1750,

1620, 1595, 1490, 1460,

1440, 1380, 1295, 1210,

1200, 1120, 1020, 970,

890, 855, 830, 760, 730,

665cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ)：0.983, 1.02(3H, d,

J=6.8Hz), 1.7-2.0(4H, m),

1.9-2.2(2H, m), 2.2-2.3(1H,

m), 2.3-2.5(1H, m), 2.6-2.7

(1H, m), 2.5-3.1(2H, m),

3.44, 3.45(1H, t, J=8.6Hz),

3.79(3H, s), 3.8-4.0(1H, m),

4.0-4.2(1H, m), 4.72(2H, s),

5.1-5.3(1H, m), 5.5-5.8(2H,

m), 6.6-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e)：400(M⁺)

m), 2.1-2.3(1H, m), 2.4-2.6

(1H, m), 2.6-2.7(1H, m),

3.52(1H, t, J=7.6Hz), 3.79

(3H, s), 3.9-4.0(1H, m),

4.0-4.3(1H, m), 4.72(2H, s),

5.1-5.3(1H, m), 5.6-5.8(2H,

m), 6.73(1H, d, J=7.2Hz),

6.77(1H, t, J=7.2Hz), 6.82

(1H, d, J=7.2Hz)

MASS(EI法, m/e)：400(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₃H₂₈O₆, M⁺) 400.1886

実測値(M⁺) 400.1899

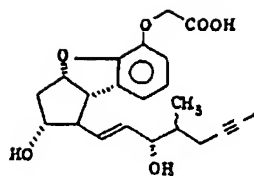
実施例124

16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-

4-オキサ-18,18,19,19-テトラデ

ヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂

(321)



321

16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(536mg, 1.34 mmol)をメタノール(30 ml)に溶かし、氷浴下で攪拌しながら1規定水酸化ナトリウム水溶液(11 ml, 11 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。この反応溶液を濃縮して、濃縮残渣に水(20 ml)を加え、1規定塩酸で中和後、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣

(2H, m), 2.4-2.6(1H, m),
3.42(1H, t, J=9.0 Hz), 3.7-
3.8(1H, m), 3.8-4.0(1H, m),
4.64(2H, s), 4.6-4.8(1H, m),
4.7-4.9(1H, m), 5.0-5.1(1H,
m), 5.45(1H, dd, J=8.3, 15.1
Hz), 5.6-5.7(1H, m), 6.6-6.8
(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 386 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値(C₂₂H₂₆O₆, M⁺) 386.1729

実測値(M⁺) 386.1746

実施例125

16-メチル-15-エピ-2,5,6,7-
テトラノール-4-オキサ-18,18,19,
19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂(322)

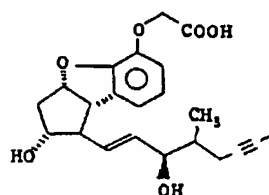
を酢酸エチル(2.5 ml)とn-ヘキサン(1 ml)で再結晶すると、白色結晶の16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量478mg, 1.23 mmol, 収率92%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 71.3~73.2℃(再結晶溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン, 5/2)

IR(KBr法): 3410, 2950, 2905, 1730,
1610, 1585, 1485, 1485,
1430, 1280, 1250, 1195,
1160, 1110, 1065, 1020,
970, 940, 850, 790, 755,
720 cm⁻¹

NMR(400MHz, DMSO, δ): 0.92(3H, d, J=6.8 Hz),

1.5-1.7(1H, m), 1.6-1.8(4H,
m), 1.8-2.1(1H, m), 2.1-2.4



322

16-メチル-15-エピ-2,5,6,7-
テトラノール-4-オキサ-18,18,19,
19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI₂メチルエステル(552mg, 1.38
mmol)をメタノール(30 ml)に溶かし、氷浴
下で攪拌しながら、1規定水酸化ナトリウム水溶
液(11.4 ml, 11.4 mmol)を加え、室温で3
時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、濃縮残渣
に水(20 ml)を加え、氷浴下で攪拌しながら1
規定塩酸を加えて中和し、酢酸エチル(50 ml×
2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1
回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無

水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル (2.5 ml) で再結晶すると、白色結晶の16-メチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量420mg, 1.09 mmol, 収率81.2%)。この構造は以下のデータで確認した。

m.p. 131.8~133.5°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル)

IR(KBr法): 3380, 2960, 2930, 1740,

1705, 1620, 1590, 1485,

1460, 1425, 1370, 1320,

1280, 1270, 1195, 1125,

1020, 1010, 960, 930,

855, 790, 775, 735cm⁻¹

NMR(400 MHz, DMSO, δ): 0.896, 0.914 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.5-1.7 (1H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 1.8-2.1 (1H,

m), 2.1-2.4 (2H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 3.42 (1H, t, J=9 Hz), 3.6-3.8 (1H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.7-4.8 (1H, m), 4.8-4.9 (1H, m), 5.0-5.2 (1H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 6.6-6.9 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 386 (M⁺)

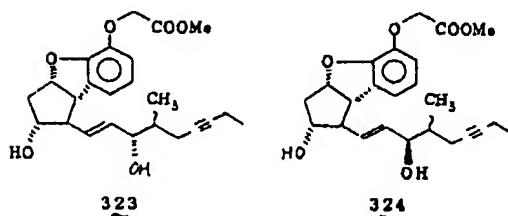
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₂H₂₄O₆, M⁺) 386.1729

実測値(M⁺) 386.1751

実施例126

16-メチル-20α-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(323)とその15-エビ体(324)



16-メチル-15-オキサ-20α-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-ベンゾアート(1.88g, 3.73 mmol)をメタノール(100 ml)に溶かし、攪拌しながら三塩化セリウム(1.68g, 4.5 mmol)を加えて溶かした。この混合溶液を-10°Cに冷却し、攪拌しながら水酸化ホウ素ナトリウム(55.2mg, 1.49 mmol)をゆつくり加え、20分間攪拌した。この反応混合物を0°Cにもどし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、戸過後酢

液を濃縮した。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。油状物(1.76g)が得られた。この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール(80 ml)に溶かし、ナトリウムメトキシドメタノール溶液(5.22 N, 0.2 ml, 1.04 mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。この反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。濃縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣をメルク社のローバークラム(シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン, 3/1)で分離精製すると、低極性の留分の16-メチル-15-エビ-20α-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ

-18.18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(収量583mg, 1.41mmol, 収率40.6%)及び高収性の留分の16-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18.18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(収量61.4mg, 1.48mmol, 収率42.7%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18.18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
IR(液膜法): 3450, 2970, 2930, 1745, 1660, 1615, 1590, 1490, 1460, 1440, 1330, 1290, 1245, 1195, 1115, 1040,

インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
m.p. 90.2~91.3℃(再結晶溶媒: 酢酸エチル/o-ヘキサン, 3/2)

IR(KBr法): 3490, 2960, 2920, 1705, 1615, 1590, 1490, 1470, 1430, 1380, 1330, 1285, 1270, 1255, 1200, 1190, 1165, 1115, 1070, 1010, 980, 950, 850, 805, 760, 725cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.02(3H, d, J=6.8Hz), 1.13(3H, t, J=7.3Hz), 1.7-1.9(2H, m), 1.9-2.4(6H, m), 2.5-2.7(2H, m), 3.52, 3.53(1H, t, J=8.2Hz), 3.79(3H, s), 3.9-4.0(1H, m), 4.1-4.4(1H, m), 4.73(2H, s), 5.1-5.3(1H, m), 5.6-5.8(2H,

970, 865, 765, 730, 690cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.00, 1.03(3H, d, J=6.8Hz), 1.12, 1.13(3H, t, J=7.3Hz), 1.7-1.9(1H, m), 1.9-2.3(5H, m), 2.3-2.5(1H, m), 2.6-3.1(3H, m), 3.44, 3.45(1H, t, J=6.8Hz), 3.79(3H, s), 3.8-3.95(1H, m), 4.0-4.2(1H, m), 4.72(2H, s), 5.1-5.3(1H, m), 5.5-5.7(2H, m), 6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 414(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₄H₃₀O₄, M⁺) 414.2042

実測値(M⁺) 414.2042

16-メチル-15-エビ-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
m), 6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 414(M⁺)

元素分析値

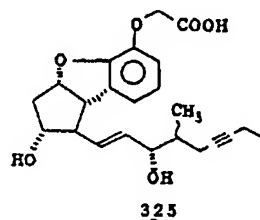
計算値(C₂₄H₃₀O₄として) 実測値

C(%) 69.54 69.55

H(%) 7.30 7.33

実施例127

16-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂(325)



16-メチル-20a-ホモ-2, 5, 6, 7

-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-*m*-フエニレン PGI_2 メチルエステル (350 ㎎, 0.844 mmol) をメタノール (80 ml) に溶かし、氷冷下で攪拌しながら 0.725 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.3 ml, 6.8 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応溶液を濃縮して水 (20 ml) を加え、1 規定塩酸で中和し、酢酸エチル (50 ml \times 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残液を酢酸エチル (2 ml) と *n*-ヘキサン (1 ml) で再結晶すると、白色結晶の 16-メチル-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-*m*-フエニレン PGI_2 が得られた (収量 327 ㎎, 0.82 mmol, 収率 97.2%)。この構造は以下のデータにより

確認した。

m.p. 123.8~125.5℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン, 2/1)

IR (KBr 法): 3420, 2970, 2930, 1730, 1610, 1585, 1480, 1450, 1430, 1370, 1280, 1250, 1190, 1160, 1110, 1010, 965, 940, 855, 785, 755, 730 cm^{-1}

NMR (400 MHz, DMSO, δ): 0.92, 0.93 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.05, 1.06 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.5-1.8 (2H, m), 1.9-2.4 (5H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 3.42 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.6-4.0 (2H, m), 4.64 (2H, s), 4.8-4.9 (2H, m), 5.08 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.4-5.5 (1H, m), 5.6-5.7 (1H, m), 6.71 (3H, s)

MASS (EI 法, m/z): 400 (M^+)

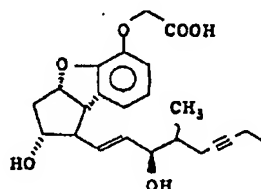
高分解能マススペクトル

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5, M^+$) 400.1886

実験値 (M^+) 400.1910

実施例 128

16-メチル-15-エビ-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-*m*-フエニレン PGI_2 (326)



326

16-メチル-15-エビ-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-イ

ンタ-*m*-フエニレン PGI_2 メチルエステル (358 ㎎, 0.86 mmol) をメタノールに溶かし、氷冷下で攪拌しながら、0.725 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.5 ml, 6.9 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応溶液を濃縮して、水を (20 ml) 加え、氷冷下で攪拌しながら1規定塩酸で中和し、酢酸エチル (50 ml \times 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml \times 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml \times 1 回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残液を酢酸エチル (3 ml) と *n*-ヘキサン (1.5 ml) で再結晶すると、白色結晶の 16-メチル-15-エビ-20 α -ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-*m*-フエニレン PGI_2 が得られた (収量 332 ㎎, 0.81 mmol, 収率 93.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 125.2~126.2℃ (再結晶溶媒: 酢酸

エチル/n-ヘキサン, 2/1)

IR (KBr法): 3370, 2970, 2930, 1740,

1710, 1620, 1590, 1485,

1460, 1425, 1370, 1320,

1285, 1270, 1195, 1165,

1125, 1065, 1025, 1010,

965, 935, 885, 865, 795,

775, 735 cm^{-1}

NMR (400 MHz, DMSO, δ): 0.91, 0.92 (3H, d,

$J=8.7\text{Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=$

7.3Hz), 1.5-1.8 (2H, m),

1.8-2.4 (5H, m), 2.4-2.6 (1H,

m), 3.42 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$),

3.6-4.0 (2H, m), 4.63 (2H, s),

4.6-5.0 (2H, m), 5.08 (1H, q,

$J=7.5\text{Hz}$), 5.4-5.5 (1H, m),

5.6-5.7 (1H, m), 6.7-6.9 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 400 (M^+)

高分解能マスペクトル

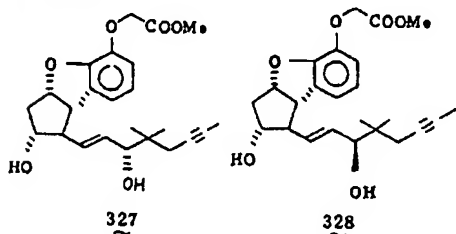
計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_8, M^+$) 400.1886

実測値 (M^+) 400.1903

(以下余白)

実施例129

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂メチルエステル(327)とその15-エピ体(328)



16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ- α -フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセトート (1.85g, 4.07 mmol) をメタノール (70 ml) に溶かし、攪拌しながら三塩化セリウ

ム (1.83g, 4.91 mmol) を加え、溶かした。この混合溶液を-10℃に冷却し、攪拌しながらさらに水酸化ホウ素ナトリウム (75.8mg, 2.0 mmol) をゆつくり加え、そのまま20分間攪拌した。この反応溶液を0℃にもどし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、ろ過後、ろ液を濃縮した。濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml × 1回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると油状物 (1.85g) が得られた。次にこの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (60 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.133 ml, 0.69 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。この反応溶液に酢酸を加えて中和し、濃縮した。濃縮残渣に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20 ml × 1回) 及び飽和食塩

水(20 ml×1回)で洗い、無水流酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残液をメルク社ローバークラム(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘキサン, 2/1)で分離精製すると、低極性の留分の16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(収量584mg, 1.41 mmol, 収率40.8%)及び16, 18-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル(収量668mg, 1.61 mmol, 収率46.5%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

元素分析値

計算値(C₂₄H₃₀O₆として) 実測値

C(%) 69.54 69.49

H(%) 7.30 7.34

16, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 99.0~99.5℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/

n-ヘキサン, 3/4)

IR(KBr法): 3470, 2950, 2920, 1740,

1695, 1615, 1585, 1485,

1460, 1430, 1380, 1325,

1275, 1190, 1110, 1065,

1030, 1005, 970, 950, 865,

800, 760, 725 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.975(6H, s), 1.81

(3H, t, J=2.5Hz), 1.75-1.85

m.p. 115.0~116.1℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/

n-ヘキサン, 1/1)

IR(KBr法): 3340, 2950, 2905, 2860,

1755, 1610, 1685, 1480,

1455, 1430, 1370, 1290,

1210, 1190, 1160, 1110,

1080, 1070, 1025, 1010,

995, 970, 945, 855, 775, 755,

730, 710, 670, 660 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.969(3H, s), 0.972

(3H, s), 1.80(3H, t, J=2.7Hz),

2.0-2.5(3H, m), 2.4-2.5(2H,

m), 2.6-2.75(2H, m), 3.47(1H,

t, J=8.5 Hz), 3.79(3H, s),

3.85-4.05(2H, m), 4.72(2H,

s), 5.15-5.25(1H, m), 5.6-

5.7(2H, m), 6.7-6.8(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 414 (M⁺)

(1H, m), 1.95-2.3(4H, m),

2.5-2.7(2H, m), 3.53(1H, t,

J=8.3 Hz), 3.79(3H, s), 3.9-

4.1(2H, m), 4.73(2H, s), 5.1-

5.3(1H, m), 5.7-5.8(2H, m),

6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 414 (M⁺)

元素分析値

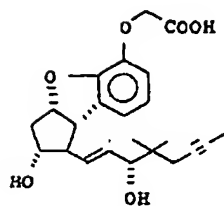
計算値(C₂₄H₃₀O₆として) 実測値

C(%) 69.54 69.58

H(%) 7.30 7.39

実施例130

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂(329)



329

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(365mg, 0.882mmol)をメタノール(40ml)に溶かし、氷冷下で撹拌しながら、1規定水酸化ナトリウム水溶液(7ml, 7mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。この反応溶液を濃縮して水(20ml)を加え、1規定塩酸で中和して酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると油状物の16, 16-ジ

$J=16.6\text{Hz}$), 4.71(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.1-5.25(1H, m), 5.6-5.7(2H, m), 6.7-6.85(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 400 (M^+)

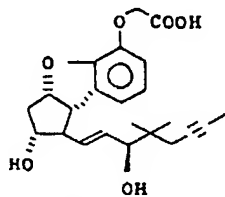
高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{23}H_{28}O_6, M^+$) 400.1886

実測値 (M^+) 400.1884

実施例131

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂(330)



330

メチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂が得られた(収量345mg, 0.86mmol, 収率97.8%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 78.3~79.5℃(再結晶溶媒: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン, 1/1)

IR(KBr法): 3400, 3010, 2960, 1730,

1615, 1590, 1480, 1455,

1430, 1280, 1210, 1185,

1110, 1020, 970, 855,

750, 665 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.96(6H, s), 1.80

(3H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 1.95-2.25

(3H, m), 2.4-2.5(1H, m),

2.55-2.65(1H, m), 3.46(1H,

t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.5-3.9(2H, m),

3.9-4.1(2H, m), 4.65(1H, d,

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(340mg, 0.82mmol)をメタノール(40ml)に溶かし、氷冷下で撹拌しながら1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml, 5mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。この反応溶液を濃縮して、水(20ml)を加え、氷冷下で撹拌しながら、1規定塩酸で中和し、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮液を酢酸エチル(1ml)と*n*-ヘキサン(1ml)で再結晶すると、白色結晶の16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂が得られた(収量280mg,

特開昭62-265279 (295)

0.7 mmol, 収率85.4%。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 66.0~67.2℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/

n-ヘキサン, 1/1)

IR (KBr法): 3450, 2960, 2920, 1730,

1685, 1615, 1590, 1480,

1460, 1430, 1370, 1275,

1185, 1110, 1070, 1025,

970, 950, 890, 855, 830,

795, 760, 725 cm^{-1}

NMR (400 MHz, DMSO, δ): 0.86 (3H, s), 0.88

(3H, s), 1.65-1.8 (4H, m),

2.0-2.3 (3H, m), 2.45-2.6 (1H,

m), 3.43 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$),

3.65-3.8 (2H, m), 4.64 (2H,

s), 4.65-4.85 (2H, m), 5.0-

5.15 (1H, m), 5.52 (1H, dd,

$J=6.6, 15.6\text{ Hz}$), 5.85 (1H, dd,

$J=7.8, 15.6\text{ Hz}$), 6.65-6.8 (3H,

m)

MASS (EI法, m/e): 400 (M^+)

元素分析値

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$ として) 実測値

C(%) 68.98 68.63

H(%) 7.05 7.10

実施例 132

16, 16-ジメチル-20a, 20b,

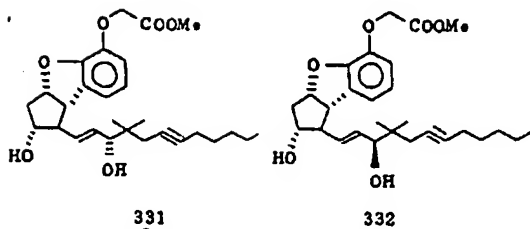
20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6,

7-テトラノール-4-オキサ-18, 18,

19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-イン

テ- m -フエニレン PGI_2 メチルエステル(331)

およびその15-エピ体(332)



16, 16-ジメチル-15-オキサ-20a,

20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5,

6, 7-テトラノール-4-オキサ-18, 18,

19, 19-テトラアヒドロ-4, 8-インテ-

m -フエニレン PGI_2 メチルエステル, 11-ペン

ンゾアート(2.3241g, 4.18 mmol)をメタノ

ール(50 ml)に溶かし、三塩化セリウム7水和

物(1.5574g, 4.18 mmol)を加えて溶かし、

-10℃で撹拌している中へ、水素化ホウ素ナト

リウム(5.27g, 1.25 mmol)を加えて10分

間撹拌した。反応混合物に水(30 ml)を加え、

セライトを用いて吸引ろ過し、酢酸エチル(200

ml)で洗い、ろ液を濃縮した後残渣を酢酸エチル(30 ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml)、飽和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(30 g)で乾燥した後濃縮すると2.5501gの油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10 ml \times 2)で共沸乾燥した後無水メタノール(15 ml)を加えて溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.24 ml, 1.25 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸(0.4 ml)を加え、濃縮した後残渣に水(15 ml)を加えて酢酸エチル(15 ml \times 3)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(20 g)で乾燥した後濃縮すると2.0014gの油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン, 3:1)によつて精製すると、始めに低極性の16, 16-ジメチル-

15-エビ-20a, 20b, 20c, 20d-
テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-
オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒド
ロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチ
ルエステル(88.4.1g, 1.95 mmol)が47%
の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘ
キサン(3:2)から再結晶すると無色針状晶が
得られた。続いて高極性の留分から16, 16-
ジメチル-20a, 20b, 20c, 20d-テ
トラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オ
キサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-
4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエ
ステル(88.8.5g, 1.96 mmol)が47%の収
率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサ
ン(3:2)から再結晶すると無色針状晶が得ら
れた。これらの構造は以下のデータにより確認し
た。

$t, J=8.3\text{Hz}$), 3.79(3H, s),
3.90-4.01(1H, m), 4.02-4.07
(1H, m), 4.73(2H, s), 5.18-
5.25(1H, m), 5.55-5.74(2H,
m), 6.72-6.83(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 470 (M^+)

高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{28}H_{30}O_8, M^+$) 470.2668

実測値 (M^+) 470.2649

16, 16-ジメチル-15-エビ-20a,
20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18,
19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-
m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p.: 83-84℃

IR(KBr法): 3480, 2950, 2910, 2870,
2803, 1699, 1619, 1584,
1482, 1461, 1425, 1391,

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c,
20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
ル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テト
ラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル

m.p.: 76℃

IR(KBr法): 3310, 2951, 2915, 2855,
1755, 1612, 1585, 1482,
1460, 1425, 1371, 1295,
1205, 1185, 1118, 1083,
1065, 1025, 994, 971, 944,
892, 861, 832, 781, 752, 721,
681, 603 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3, θ): 0.88-0.92(3H, m),
0.98(3H, s), 0.99(3H, s),
1.28-1.63(7H, m), 2.02-2.88
(6H, m), 2.47-2.53(1H, m),
2.61-2.70(1H, m), 3.50(1H,

1380, 1323, 1301, 1281,
1264, 1201, 1163, 1104,
1063, 1030, 1002, 984,
950, 890, 866, 832, 802,
764, 722, 704, 614 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3, θ): 0.88-0.92(3H, m),
0.98(6H, s), 1.25-1.42(4H,
m), 1.45-1.55(2H, m), 1.72-
1.75(1H, m), 1.97-2.01(1H,
m), 2.04-2.29(6H, m), 2.52-
2.59(1H, m), 2.60-2.67(1H,
m), 3.53(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$),
3.79(3H, s), 3.93-4.01(1H,
m), 4.05-4.08(1H, m), 4.73
(2H, s), 5.16-5.31(1H, m),
5.68-5.77(2H, m), 6.62-6.86
(3H, m)

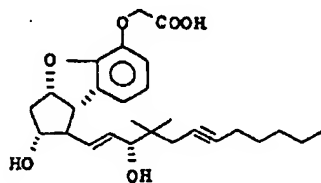
MASS(EI法, m/e): 470 (M^+)

高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{26}H_{38}O_6, M^+$) 470.2668実測値 (M^+) 470.2657

実施例 133

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c,
20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
ル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テ
トラヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ (333)



333

16, 16-ジメチル-20a, 20b, 20c,
20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノ
ル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テ

2918, 2852, 1727, 1611,

1584, 1480, 1457, 1426,

1375, 1361, 1282, 1242,

1184, 1104, 1063, 1022,

998, 964, 940, 881, 853,

828, 785, 760, 723 cm⁻¹NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.88-0.91 (3H, m),

0.97 (6H, s), 1.24-1.42 (4H,

m), 1.46-1.55 (2H, m), 2.02-

2.28 (5H, m), 2.45-2.53 (1H,

m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.77-

3.39 (3H, 幅広い s), 3.46-3.50

(1H, m), 3.92-3.99 (1H, m),

4.01-4.05 (1H, m), 4.66 (1H,

d, J=16.1 Hz), 4.73 (1H, d,

J=16.1 Hz), 5.15-5.23 (1H, m),

5.61-5.71 (2H, m), 6.72-6.83

(3H, m)

ラテヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレン

PGI₂ メチルエステル (227.1 mg, 0.50 mmol)

をメタノール (8 ml) に溶かし、1 規定水酸化ナ
トリウム水溶液 (2.5 ml, 2.5 mmol) を加え、ア
ルゴン気流下室温で3時間撹拌した。反応混合物
に1 規定塩酸 (2.8 ml) を加え、さらに水 (10 ml)
を加えて酢酸エチル (10 ml × 3) で抽出した。
有機層を合わせて水 (30 ml)、飽和食塩水 (30
ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (15 g) で乾
燥した後蒸発すると16, 16-ジメチル-20a,
20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18,
19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インタ-
m-フェニレン PGI₂ (220.8 mg, 0.50 mmol)
が単一生成物として定量的に得られた。この構造
は以下のデータより確認した。

IR (液膜法): 3375 (3700-2200), 2951,

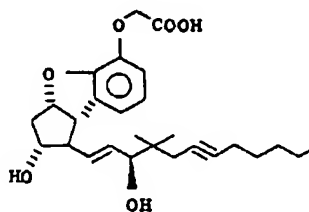
MASS (EI法, m/e): 456 (M^+)

高分解能マススペクトル

計算値 ($C_{27}H_{34}O_6, M^+$) 456.2512実測値 (M^+) 456.2512

実施例 134

16, 16-ジメチル-15-エビ-20a,
20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18,
19, 19-テトラヒドロ-4, 8-インタ-
m-フェニレン PGI₂ (334)



334

16, 16-ジメチル-15-エビ-20a,

20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-
m-フェニレンPGI₂メチルエステル(227.3
mg, 0.50 mmol)をメタノール(8 ml)に溶かし、
1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.5 ml, 2.5
mmol)を加え、アルゴン気流下室温で3時間撹拌
した。反応混合物に1規定塩酸(2.8 ml)を加え、
さらに水(10 ml)を加えて、酢酸エチル(10
ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30
ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナ
トリウム(15 g)で乾燥した後濃縮すると、
16, 16-ジメチル-15-エピ-20a, 20b, 20c, 20d-テトラホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-18, 18, 19, 19-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-
m-フェニレンPGI₂(221.2 mg, 0.50 mmol)
が単一生成物として定量的に得られた。これを酢

酸エチル/シクロヘキサン(1:3)から再結晶
すると無色針状晶が得られた。この構造は以下の
データより確認した。

m.p.: 63-65℃

IR(KBr法): 3428(3725-2250), 2952,
2925, 2854, 1740, 1619,
1586, 1483, 1461, 1432,
1377, 1361, 1283, 1257,
1199, 1108, 1022, 966,
945, 861, 831, 800, 764,
735 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 0.88-0.92(3H, m),
0.98(6H, s), 1.24-1.42(4H,
m), 1.47-1.56(2H, m), 2.04-
2.27(5H, m), 2.32-2.60(3H,
幅広い s), 2.53-2.66(2H, m),
3.53-3.57(1H, m), 3.95-4.03
(1H, m), 4.03-4.07(1H, m),

4.69(1H, d, J=16.6 Hz), 4.74
(1H, d, J=16.6 Hz), 5.22-5.28
(1H, m), 5.68-5.77(2H, m),
6.74-6.88(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 466(M⁺)

高分解能マスペクトル

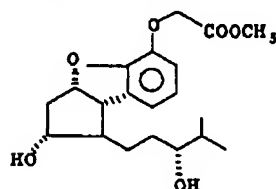
計算値 (C₂₇H₃₄O₆, M⁺) 456.2512

実測値 (M⁺) 456.2485

(以下余白)

実施例 135

16-メチル-2, 5, 6, 7, 18, 19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-13, 14-ジ
ヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル(335)



335

25 mlの1口フラスコへ16-メチル-2, 5,
6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オ
キサ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチ
ルエステル(86.1 mg, 0.238 mmol)を入れ、
酢酸エチル(10 ml)で溶かした。次に10 gバ
ラジウム-炭素(40 mg)を加え、水素ガスでフ
ラスコ内を置換し、室温、常圧で4時間水素添加

を行なった。セライトを用いてろ過してパラジウム-炭素を除き、酢酸エチルを減圧留去した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー（メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロヘキサン：酢酸エチル=1：2）で精製すると16-メチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル（69mg, 0.190 mmol）が収率80%で得られた。これをn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。これは以下のデータより構造を確認した。

m.p.: 110.5-111.5°C

IR(KBr法): 3375, 2960, 2920, 2890,

1750, 1610, 1585, 1485,

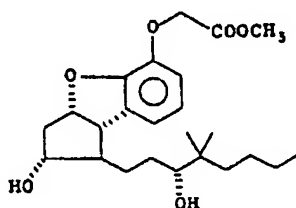
1439, 1380, 1359, 1303,

1288, 1268, 1250, 1220,

1190, 1180, 1115, 1090,

実施例136

16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル
(336)



336

25mlの1口フラスコへ16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル（39mg, 0.093 mmol）を入れ、酢酸エチル（5ml）で溶かした。次に10%パラジウム-炭素（15mg）を加え、水素ガスでフラスコ内を置

1075, 1050, 1020, 1008,

985, 958, 888, 862, 847,

835, 790, 770, 748, 722,

710 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.92(3H, d, J=

1.47Hz); 0.95(3H, d, J=1.47Hz);

1.44-1.60(3H, m); 1.62-1.73

(4H, m); 2.05-2.08(1H, m);

2.14-2.20(1H, m); 2.40-2.46

(1H, m); 3.40-3.45(2H, m);

3.78(3H, s); 4.00-4.03(1H,

m); 4.88-4.76(2H, m); 5.26-

5.30(1H, m); 6.71-6.88(3H,

m)

MASS(EI法, m/e): 364(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₀H₂₈O₄, M⁺): 364.1855

測定値(M⁺) : 364.1893

換し、室温、常圧で4時間水素添加を行なった。

セライトを用いてろ過してパラジウム-炭素を除き、酢酸エチルを減圧留去した。得られた無色油状物をカラムクロマトグラフィー（メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロヘキサン：酢酸エチル=1：6）で精製すると16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル（27.7mg, 0.066 mmol）が収率71%で得られた。この構造は以下のデータで確認した。

IR(液膜法): 3370, 2970, 2930, 2875,

1740, 1620, 1611, 1595,

1480, 1460, 1440, 1375,

1300, 1245, 1220, 1198,

1100, 1045, 955, 915, 850,

843, 780, 760, 730 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.86(3H, s); 0.88

(3H, s); 0.89-0.93(2H, m);

1.19-1.33 (6H, m); 1.42-1.52
(2H, m); 1.59 (2H, s); 1.68-
1.75 (2H, m); 2.05-2.07 (1H, m);
2.16-2.21 (1H, m); 2.40-2.47
(1H, m); 3.29-3.31 (1H, m);
3.42-3.45 (1H, m); 3.78 (3H, s);
4.01-4.05 (1H, m); 4.70-4.72
(2H, m); 5.26-5.31 (1H, m);
6.71-6.89 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 420 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₄H₃₄O₆, M⁺): 420.2511

測定値 (M⁺): 420.2536

実施例 137

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-20α-ホモ-4-オキサ-13, 14
-ジヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (337)

フイー (メルク社ローパーカラム B タイプ、シク
ロヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製すると
16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラ
ノール-20α-ホモ-4-オキサ-13, 14-
ジヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂
メチルエステル (53.7 mg, 0.124 mmol) が
収率 88% で得られた。これの構造は以下のデー
タより確認した。

IR (液膜法): 3470, 2970, 2940, 2870,

1755, 1612, 1599, 1490,

1465, 1440, 1375, 1300,

1220, 1195, 1115, 960,

915, 855, 800, 730 cm⁻¹

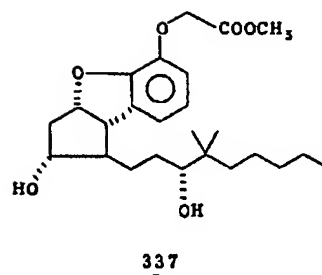
NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.86-0.91 (9H, m);

1.18-1.32 (8H, m); 1.40-1.52

(2H, m); 1.57 (2H, m); 1.67-

1.77 (2H, m); 2.04-2.09 (1H,

m); 2.15-2.21 (1H, m); 2.40-



25 ml の 1 口フラスコへ 16, 16-ジメチル
-2, 5, 6, 7-テトラノール-20α-ホモ-
4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (79 mg, 0.183 mmol)
を入れ、酢酸エチル (10 ml) で溶かした。次に
10 g パラジウム-炭素 (39 mg) を加え、水素
ガスでフラスコ内を置換し、室温、常圧で 5 時間
水素添加を行なった。セライトを用いてろ過して
パラジウム-炭素を除き、酢酸エチルを減圧留去
した。得られた無色油状物をカラムクロマトグラ

2.47 (1H, m); 3.28-3.31 (1H, m);

3.41-3.45 (1H, m); 3.78 (3H, s);

4.01-4.05 (1H, m); 4.67-4.76

(2H, m); 5.26-5.31 (1H, m);

6.71-6.88 (3H, m);

MASS (EI法, m/e): 434 (M⁺)

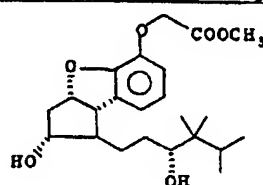
高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₅H₃₈O₆, M⁺): 434.2668

測定値 (M⁺): 434.2659

実施例 138

16, 16, 17-トリメチル-2, 5, 6,
7, 19, 20-ヘキサノール-4-オキサ-13,
14-ジヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂メチルエステル (338)



338

2.5 ml の 1 口フラスコへ 1.6, 1.6, 1.7 - トリメチル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエステル (12.1.3 mg, 0.300 mmol) を入れ、酢酸エチル (1.6 ml) で溶かした。次に 10 % パラジウム - 炭素 (3.9 mg) を加え、水素ガスでフラスコ内を置換し、室温、常圧で 4 時間水素添加を行なった。セライトを用いてろ過してパラジウム - 炭素を除き、酢酸エチルを減圧留去した。得られた無色油状物をカラムクロマトグラフィー (メルク社ローパーカラム B タイプ、シクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製すると 1.6, 1.6, 1.7 - トリメチル - 2, 5, 6, 7, 19, 20 - ヘキサノール - 4 - オキサ - 1.3, 1.4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエステル (10.1.4 mg, 0.250 mmol) が収率 80 % で得られた。これを n - ヘキサン / 酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得

MASS (EI 法, m/e) : 406 (M⁺)

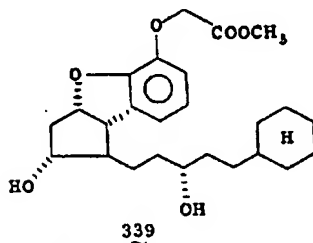
高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₃₄O₆, M⁺) : 406.2355

測定値 (M⁺) : 406.2375

実施例 139

1.7 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 4 - オキサ - 1.3, 1.4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエステル (339)



2.5 ml の 1 口フラスコへ 1.7 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレ

られた。これは以下のデータより構造を確認した。

m.p. : 94 - 95 °C

IR (吸収法) : 3425, 2980, 2900, 2870,

1740, 1620, 1610, 1598,

1438, 1462, 1450, 1422,

1390, 1372, 1300, 1245,

1220, 1193, 1110, 1048,

958, 915, 854, 838, 790,

772, 734, 710, 639, 610 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 0.76 (3H, s) ; 0.81 -

0.90 (9H, m) ; 1.37 - 1.53 (3H, m) ; 1.67 - 1.80 (3H, m) ; 1.98 -

2.06 (2H, m) ; 2.14 - 2.20 (1H, m) ; 2.40 - 2.46 (1H, m) ; 3.41 -

3.49 (2H, m) ; 3.78 (3H, s) ;

3.95 - 4.02 (1H, m) ; 4.67 - 4.76

(2H, m) ; 5.26 - 5.30 (1H, m) ;

6.71 - 6.88 (3H, m)

ン PGI₂ メチルエステル (8.1.3 mg, 0.189

mmol) を入れ、酢酸エチル (1.0 ml) で溶かし

した。次に 10 % パラジウム - 炭素 (3.4 mg) を加

え、水素ガスでフラスコ内を置換し、室温、常圧

で 4 時間水素添加を行なった。セライトを用いて

ろ過してパラジウム - 炭素を除き、酢酸エチルを

減圧留去した。得られた無色油状物をカラムクロ

マトグラフィー (メルク社ローパーカラム B タイ

プ、シクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精

製すると 1.7 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7,

1.8, 1.9, 20 - ヘプタノール - 4 - オキサ - 1.3,

1.4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレ

ン PGI₂ メチルエステル (5.8.7 mg, 0.136 mmol)

が収率 72 % で得られた。これを n - ヘキサン /

酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。

この構造は以下のデータより確認した。

m.p. : 88.5 - 90 °C

IR (KBr 法) : 3320, 2930, 2860, 1740,

1620, 1590, 1490, 1463,
1457, 1396, 1369, 1357,
1300, 1282, 1250, 1222,
1202, 1168, 1152, 1115,
1065, 1052, 1035, 1012,
958, 906, 870, 858, 808,
756, 722 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.38-0.96 (2H, m); 1.10-1.34 (6H, m); 1.49-1.72 (13H, m); 2.04-2.10 (1H, m); 2.16-2.20 (1H, m); 2.41-2.46 (1H, m); 2.43-3.46 (1H, m); 3.60-3.65 (1H, m); 3.78 (3H, s); 4.00-4.05 (1H, m); 4.68-4.76 (2H, m); 5.25-5.30 (1H, m); 6.70-6.87 (3H, m)

MS (EI法, m/e): 432 (M^+)

高分解能マスペクトル

酢酸エチル (12ml) で溶かした。次に10gパラジウム-炭素 (12g) を加え、水素ガスでフラスコ内を脱気し、室温、常圧で3時間水素添加を行なった。セライトを用いてろ過してパラジウム-炭素を取り除き、酢酸エチルを減圧留去した。得られた無色油状物をカラムクロマトグラフィー (メルク社ローパーカラムBタイプ, シクロヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製すると16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-13, 14-ジヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル (64.2mg, 0.132mmol) が収率76%で得られた。

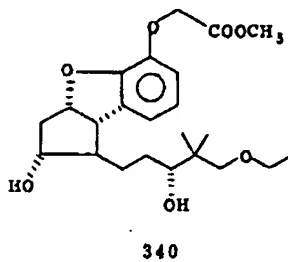
IR (液膜法): 3400, 2960, 2930, 2880,
1760, 1620, 1593, 1485,
1465, 1440, 1390, 1295,
1250, 1220, 1190, 1110,
1070, 1030, 980, 955, 910,

計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_8, \text{M}^+$): 432.2511

測定値 (M^+): 432.2529

実施例140

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-13, 14-ジヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル (340)



25mlの1口フラスコへ16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル (84.7mg, 0.201mmol) を入れ、

850, 835, 770, 730 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3 , δ): 0.88 (3H, s), 0.93 (3H, s); 1.18-1.20 (3H, m); 1.45-1.75 (6H, m); 2.01-2.04 (1H, m); 2.14-2.20 (1H, m); 2.42-2.49 (1H, m); 3.28-3.35 (2H, m); 3.41-3.52 (4H, m); 3.78 (3H, s); 4.10-4.15 (1H, m); 4.70-4.72 (2H, m); 5.25-5.30 (1H, m); 6.71-6.80 (2H, m); 6.87-6.89 (1H, m)

MS (EI法, m/e): 422 (M^+)

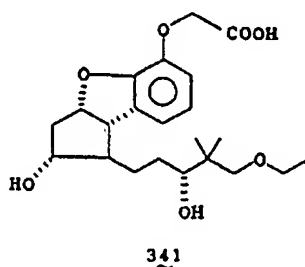
高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_7, \text{M}^+$): 422.2304

測定値 (M^+): 422.2293

実施例141

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-13, 14-ジヒ

ドロ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂(341)

25 ml のフラスコへ16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂メチルエステル(45 mg, 0.107 mmol)を入れ、メタノール(4 ml)で溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.36 ml)を加えた。フラスコ内をアルゴンガスで置換した後、室温で3時間撹拌した。メタノールを減圧留去した後、水を3 ml 加え、1規定塩酸水溶液でpH 2とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

682 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.88(3H, s): 0.93

(3H, s): 1.20(3H, t, J=6.83Hz):

1.44-1.56(2H, m): 1.63-1.72

(2H, m): 2.03-2.10(1H, m):

2.12-2.17(1H, m): 2.37-2.44

(1H, m): 2.45-2.74(3H, m):

3.32(2H, q, J=9.28Hz): 3.42-

3.52(4H, m): 4.03-4.06(1H,

m): 4.66(2H, dd, J=16.6Hz):

5.25-5.30(1H, m): 6.72-6.81

(2H, m): 6.89(1H, d, J=7.33

Hz)

MASS (EI法, m/e): 408 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₂H₃₂O₇, M⁺): 408.2148測定値(M⁺): 408.2178

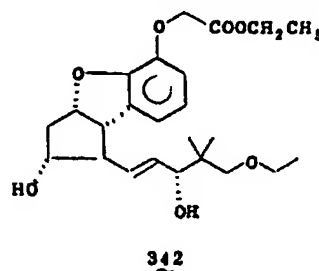
で洗浄し、ついで無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、酢酸エチルを減圧留去した。16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂(39.3 mg, 0.963 mmol)を収率90%で得た。これを*n*-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 125-126℃

IR(KBr法): 3350, 3230, 2980, 2950, 2920, 2900, 2880, 1725, 1680, 1620, 1610, 1595, 1485, 1465, 1440, 1380, 1365, 1325, 1305, 1285, 1255, 1240, 1195, 1185, 1170, 1105, 1070, 1045, 1020, 980, 935, 895, 870, 845, 825, 795, 750, 729,

実施例142

16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂エチルエステル(342)



アルゴンガスで置換した30 mlの2口フラスコへ16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂(63.8 mg, 0.152 mmol)を入れ、無水テトラヒドロフラン(7 ml)で溶かした。次に氷冷下でトリエチルアミン(0.028 ml, 0.201 mmol)、クロロ酢酸エチル(0.016

ml, 0.168 mmol)を加え、室温に戻し、4時間攪拌後、無水エタノール(0.046 ml, 1.52 mmol)を加え、60℃で1晩攪拌した。冷却後酢酸エチル(10 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、次に飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローバーカラムBタイプ, シクロヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製すると16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂エチルエステル(53.5 mg, 0.123 mmol)が収率81%で得られた。これをロ-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 94.5-95℃

IR(KBr法): 3380, 3300, 2975, 2940,

MASS(EI法, m/e): 434 (M⁺)

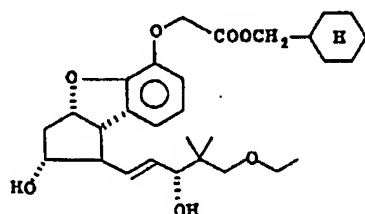
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₄H₃₄O₇, M⁺): 434.2304

測定値(M⁺): 434.2292

実施例143

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂シクロヘキシルメチルエステル(343)



343

アルゴンガスで置換した30 mlの2口フラスコ

2875, 1762, 1620, 1595,
1495, 1470, 1450, 1440,
1380, 1365, 1298, 1240,
1210, 1185, 1118, 1090,
1070, 1045, 1025, 1005,
989, 950, 905, 895, 885,
835, 790, 780, 760, 730 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.92(3H, s); 0.95(3H, s); 1.19-1.23(3H, m); 1.28(3H, t, J=7.32Hz); 1.58(2H, 幅広い s); 2.05-2.12(1H, m); 2.51-2.56(1H, m); 2.60-2.67(1H, m); 3.33(2H, dd, J=8.78Hz); 3.46-3.54(3H, m); 3.94-3.99(2H, m); 4.22-4.28(2H, m); 4.70(2H, s); 5.20-5.25(1H, m); 5.67-5.69(2H, m); 6.72-6.81(3H, m)

へ16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂(84 mg, 0.197 mmol)を入れ、無水テトラヒドロフラン(8 ml)で溶かした。次に水冷下でトリエチルアミン(0.034 ml, 0.236 mmol)、クロロ酢酸エチル(0.02 ml, 0.217 mmol)を加え、室温に戻し、4時間攪拌後、シクロヘキシルメチルアルコール(0.24 ml, 1.97 mmol)を加え、60℃で1晩攪拌した。冷却後、酢酸エチル(10 ml)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、次に飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローバーカラムBタイプ, シクロヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製すると16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI₂シクロヘキシルメ

ナルエステル (75.2 mg, 0.150 mmol) が収率 76% で得られた。これを n-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。これは以下のデータより構造を確認した。

m.p.: 107-109°C

IR(KBr 法): 3330, 2970, 2930, 2860,

1758, 1678, 1620, 1596,

1490, 1470, 1435, 1420,

1400, 1380, 1370, 1330,

1303, 1280, 1260, 1240,

1210, 1188, 1165, 1158,

1119, 1100, 1080, 1046,

1039, 1031, 1010, 990,

978, 960, 910, 893, 870,

838, 790, 762, 732, 700 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.88-0.95 (8H, m);

1.14-1.26 (6H, m); 1.59-1.71

(7H, m); 2.05-2.11 (2H, m);

2.51-2.53 (1H, m); 2.60-2.67

(1H, m); 3.28-3.38 (2H, m);

3.46-3.53 (3H, m); 3.95-3.99

(4H, m); 4.73 (2H, s); 5.18-

5.24 (1H, m); 5.67-5.69 (2H,

m); 6.72-6.80 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 502 (M⁺)

高分解能マスペクトル

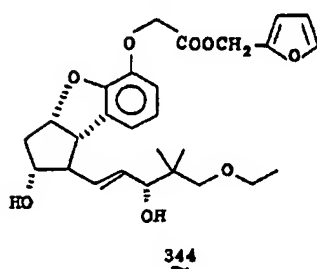
計算値 (C₂₇H₄₂O₇, M⁺): 502.2937

測定値 (M⁺) : 502.2930

(以下余白)

実施例 144

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレン PGI₂ フルフリルエステル (344)



アルゴンガスで置換した 30 ml の 2 口フラスコへ 16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレン PGI₂ (84 mg, 0.207 mmol) を入れ、無水ナトリウム (8 ml) で溶かした。次に氷冷下でトリエチルアミン (0.035 ml, 0.249 mmol), クロロ酢酸エチル (0.022

ml, 0.228 mmol) を加え、室温に戻し 3 時間攪拌後、フルフリルアルコール (0.18 ml, 2.07 mmol) を加え、60°C で 1 晩攪拌した。冷却後、酢酸エチル (10 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、次に飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー (メルク社ローパーカラム B タイプ、シクロヘキサン: 酢酸エチル = 1: 4) で精製すると 16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インター-m-フェニレン PGI₂ フルフリルエステル (96.5 mg, 0.199 mmol) が収率 96% で得られた。これを n-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。

この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 95.5-96°C

IR(KBr 法): 3320, 3070, 3040, 2970,

2930, 2860, 1758, 1670,
1619, 1592, 1485, 1465,
1435, 1420, 1380, 1365,
1298, 1280, 1238, 1210,
1180, 1162, 1120, 1090,
1075, 1040, 1032, 1005,
985, 975, 955, 905, 890,
862, 835, 790, 782, 739,
730 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.92(3H, s), 0.95
(3H, s), 1.21(3H, t, $J=7.33$
Hz), 1.63(2H, 幅広い s), 2.02-
2.09(1H, m), 2.49-2.54(1H,
m), 2.59-2.65(1H, m), 3.33
(2H, dd, $J=8.79$ Hz), 3.45-
3.52(3H, m), 3.90-3.96(2H,
m), 4.73(2H, s), 5.17-5.22
(3H, m), 5.63-5.71(2H, m),

6.36-6.37(1H, m), 6.42-6.43
(1H, m), 6.70-6.80(3H, m),
7.42-7.43(1H, m)

MASS(EI法, m/e): 486(M^+)

高分解能マスペクトル

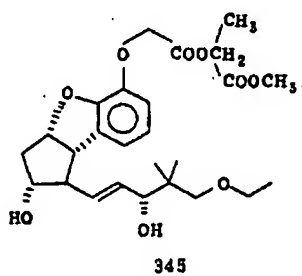
計算値($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_9, M^+$) 486.2253

実測値(M^+) 486.2236

(以下余白)

実施例145

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-
m-フェニレンPGI₂ (1-カルボメトキシエチ
ル)エステル(345)



アルゴンガスで置換した30 mlの2口フラスコ
へ16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-
m-フェニレンPGI₂ (109.1 mg, 0.269
mmol)を入れ、無水ナトリウム(10
mg)で溶かした。次に氷冷下でトリエチルアミン

(0.045 ml, 0.322 mmol), クロロ酢酸エ
チル(0.028 ml, 0.296 mmol)を加え、窒
素に戻して5時間攪拌後、乳酸メチルエステル
(0.256 ml, 2.69 mmol)を加え、60℃で
1晩攪拌した。冷却後、酢酸エチル(20 ml)を
加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、次
に飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した後、溶媒を減圧留去した。得られた黄色油状
物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローバ
ーカラムAタイプ、シクロヘキサン:酢酸エチル
=1:4)で精製すると16, 16-ジメチル-
2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-ジオキ
サ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (1
-カルボメトキシエチル)エステル(35.1 mg,
0.071 mmol)が収率26%で得られた。これ
をn-ヘキサン/エチルエーテルで再結晶すると
白色結晶が得られた。

この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 89.5-90.5°C

IR(KBr法): 3330, 3270, 2980, 2940,
2880, 1775, 1750, 1620,
1590, 1490, 1465, 1438,
1380, 1360, 1298, 1280,
1238, 1175, 1120, 1070,
1045, 1030, 1005, 975,
965, 950, 890, 860, 850,
835, 790, 780, 760, 730 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.92(3H, s), 0.95
(3H, s), 1.20(3H, t, J=7.02
Hz), 1.24-1.30(3H, m), 1.70
(1H, 幅広いs), 2.04-2.10(1H,
m), 2.34(1H, 幅広いs), 2.48-
2.54(1H, m), 2.60-2.67(1H,
m), 3.30(2H, dd, J=8.85 Hz),
3.46-3.52(3H, m), 3.74(3H,
s), 3.91-3.97(1H, m), 4.22-

4.28(2H, m), 4.71-4.82(2H,
m), 5.19-5.24(1H, m), 5.63-
5.71(2H, m), 6.72-6.80(3H,
m)

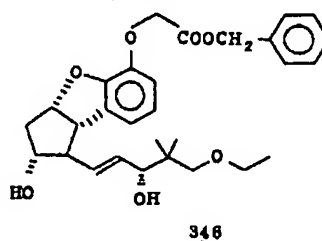
MASS(EI法, m/e): 492(M⁺)

高分解能マスマスペクトル

計算値(C₂₄H₃₄O₉, M⁺) 492.2359測定値(M⁺) 492.2358

実施例146

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレンPGI₂ ベンジルエステル(346)



346

アルゴンガスで置換した30 mlの2口フラスコ
へ、16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレンPGI₂ (70 mg, 0.172 mmol)
を入れ、無水テトラヒドロフラン(6 ml)で溶か
した。次に氷冷下でトリエチルアミン(0.029
ml, 0.206 mmol)、クロロ酢酸エチル(0.018
ml, 0.189 mmol)を加え、室温に戻して4時
間攪拌後、ベンジルアルコール(0.18 ml, 1.72
mmol)を加え、60°Cで1晩攪拌した。冷却後、
酢酸エチル(10 ml)を加え、飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液で洗い、次に飽和食塩水で洗い、無
水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去
した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラ
フィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シク
ロヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製すると
16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラ
ノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-m

-フェニレンPGI₂ ベンジルエステル(75.2 mg,
0.152 mmol)が収率88%で得られた。これ
をn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色
結晶が得られた。この構造は以下のデータより確
認した。

m.p.: 74.5-75°C

IR(KBr法): 3325, 3050, 2980, 2940,

2880, 2820, 1760, 1620,

1590, 1485, 1465, 1435,

1380, 1365, 1298, 1238,

1215, 1180, 1165, 1120,

1090, 1070, 1045, 1035,

1005, 985, 975, 955, 905,

890, 862, 835, 780, 760,

738, 730, 700 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.92(3H, s), 0.95

(3H, s), 1.19-1.23(3H, m),

1.58(2H, 幅広いs), 2.01-2.08

(1H, m), 2.51-2.53 (1H, m),
2.58-2.64 (1H, m), 3.29 (1H,
d, $J=8.79\text{ Hz}$), 3.37 (1H, d,
 $J=9.23\text{ Hz}$), 3.46-3.52 (3H, m),
3.90-3.98 (2H, m), 4.76 (2H,
s), 5.15-5.22 (3H, m), 5.66-
5.68 (2H, m), 6.70-6.80 (3H,
m), 7.32-7.37 (5H, m)

高分解能マスペクトル

計算値($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_7, \text{M}^+$) 496.2461測定値(M^+) 496.2444

実施例 147

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-
m-フェニレン PGI_2 p-プロモフェナシルエ
ステル (347)

られた。これをカラムクロマトグラフィー(メル
ク社ローパーカラムBタイプ、シクロヘキサン:
酢酸エチル=1:4)で精製すると16, 16-
ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-
ジオキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
 PGI_2 p-プロモフェナシルエステル(9.11 mg,
0.151 mmol)が収率77%で得られた。これ
をn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色
結晶が得られた。この構造は以下のデータより確
認した。

m.p.: 103-105°C

IR(KBr法): 3400, 2980, 2930, 2850,

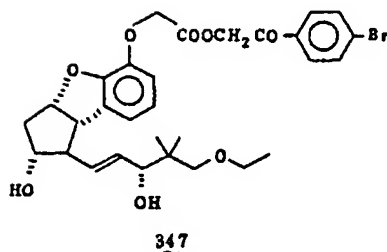
1775, 1700, 1620, 1590,

1485, 1460, 1445, 1420,

1400, 1360, 1290, 1280,

1245, 1010, 970, 895, 865,

835, 820, 800, 795, 770,

730, 710 cm^{-1} 

アルゴンガスで置換した30 mlの2口フラスコ
へ、16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ
-m-フェニレン PGI_2 (80 mg, 0.197 mmol)
を入れ、無水ジメチルホルムアミド(3 ml)で溶
かした。次に氷冷下でトリエチルアミン(0.030
ml, 0.217 mmol)、p-プロモフェナシル
プロマイド(55 mg, 0.200 mmol)を加え、室
温で6時間攪拌した。水を5 ml加え、エチルエ
ーテルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾
燥した後、溶媒を減圧留去すると無色油状物が得

NMR(400MHz, CDCl_3, δ): 0.92 (3H, s); 0.95

(3H, s), 1.19-1.24 (3H, m),

1.58 (2H, 幅広いs), 2.06-2.13

(1H, m), 2.54 (1H, q, $J=7.32$ Hz), 2.61-2.67 (1H, m), 3.33(2H, dd, $J=8.79\text{ Hz}$), 3.46-

3.55 (3H, m), 3.94-4.00 (2H,

m), 4.88-5.00 (2H, m), 5.21-

5.26 (1H, m), 5.39 (2H, s),

5.64-5.74 (2H, m), 6.77-6.86

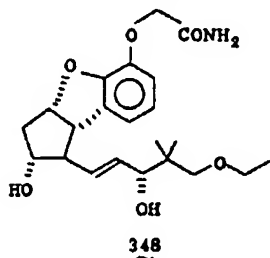
(3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.79$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.79\text{ Hz}$)MASS(EI法, m/e): 602 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値($\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_8\text{Br}$) 602.1372測定値(M^+) 602.1489

実施例 148

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-
m-フェニレン PGI₂ カルボキサイド (348)



アルゴンガスで置換した30 mlの2口フラスコ
へ、16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テ
トラノール-4, 18-ジオキサ-4, 8-インタ-
m-フェニレン PGI₂ (80 mg, 0.197 mmol)
を入れ、無水テトラヒドロフラン (8 ml) で溶か
した。次に氷冷下でトリエチルアミン (0.25 ml,
1.79 mmol)、クロロ酢酸エチル (0.16 ml,

1.68 mmol) を加え、室温に戻して4時間撹拌
した。次にアルゴンガスで置換した100 mlの2
口フラスコへ液体アンモニア (8 ml) を入れ、
-33℃に冷却し、この中へ上記反応液を15分
間で滴下した。同温度で2時間撹拌した後、液体
アンモニアを除き、飽和食塩水 (5 ml) を加え、
エチルエーテルで3回抽出した。抽出液を飽和食
塩水で洗い、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥した
後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー
(メルク社ローバーカラムAタイプ、酢酸エテ
ル：アセトニトリル=4：1) で精製し、n-ヘ
キサン/酢酸エテルで結晶化させ、16, 18-
ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4, 18-
ジオキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ カルボキサイド (12 mg, 0.030 mmol)
を収率15%で得た。この構造は以下のデータよ
り確認した。

IR(液膜法)：3340, 3200, 2980, 2880,

1655, 1610, 1488, 1465,
1392, 1358, 1290, 1197,
1170, 1155, 1102, 1070,
1030, 1010, 972, 945, 859,
830, 790, 763, 728 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ)：0.92(3H, s), 0.95

(3H, s), 1.19-1.23(3H, m),
1.76(2H, s), 2.45-2.55(2H,
m), 2.62-2.69(1H, m), 3.34
(2H, dd, J=8.79Hz), 3.46-
3.55(3H, m), 3.96-3.98(2H,
m), 4.56(2H, s), 5.19-5.25
(1H, m), 5.50(2H, 幅広いs),
5.66-5.68(2H, m), 6.76-6.85
(3H, m)

MASS(EI法, m/e)：405(M⁺)

高分解能マスペクトル

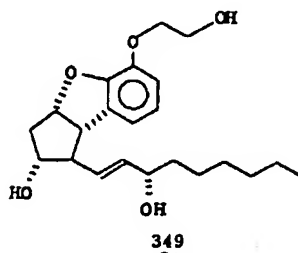
計算値(C₂₂H₃₁O₆N, M⁺) 405.2151

測定値(M⁺)

405.2160

実施例 149

3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-
20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-4
-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン PGI₂
(349)



20a-ホモ-2, 5, 6, 7-テトラノール-
4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェニレン
PGI₂ メチルエステル (95 mg, 0.24 mmol)
をメタノール (10 ml) に溶かし、この溶液に三
塩化セリウム・7水和物 (105 mg, 0.29 mmol)

を加え、さらに室温で水素化ホウ素ナトリウム (290mg, 7.7 mmol) をゆつくり加えた。室温で2時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えてろ過し、沈殿物を酢酸エチルで3回洗った。ろ液を合わせて水 (20ml)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると96mgの残渣が得られた。この残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: アセトニトリル/塩化メチレン = 1:1) で精製すると白色結晶の3-テカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-20α-ホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ (63mg, 0.17 mmol) が69.8%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

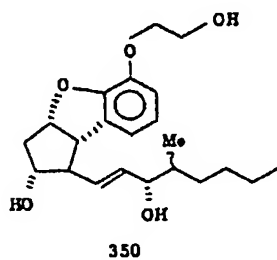
m.p. 143.5-144°C (酢酸エチルから再結晶)
IR(KBr法): 3490, 3400, 2950, 2940,

高分解能マススペクトル

計算値 (C₂₂H₃₂O₅, M⁺) 376.2250
実測値 (M⁺) 376.2238

実施例150

3-テカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ (350)



16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ メチルエステル (75.3mg, 0.19 mmol)

2850, 1620, 1590, 1495,
1470, 1300, 1270, 1230,
1200, 1170, 1100, 1080,
990, 970, 950, 910, 880,
840, 790, 770, 730, 640,
560, 460cm⁻¹
NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.90 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.2-1.7 (10H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.43 (1H, q, J=8.6 Hz), 2.66 (1H, dt, J=7.0, 13.7 Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.45 (1H, t, J=8.6 Hz), 3.85-3.95 (3H, m), 4.0-4.1 (3H, m), 5.17 (1H, ddd, J=5.4, 7.0, 8.6 Hz), 5.5-5.7 (2H, m), 6.7-6.85 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 376 (M⁺)

をメタノール (38ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (80.5mg, 0.22 mmol) を加えて溶かし、室温で撹拌している中へ水素化ホウ素ナトリウム (432.44mg, 10.3 mmol) を加えて1時間45分間撹拌した。反応混合物に水 (30ml) を加えて10分間撹拌した後セライトを用いて吸引ろ過し、酢酸エチル (200ml) で洗い、ろ液を濃縮して、残渣を酢酸エチル (30ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (100ml)、飽和食塩水 (100ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (20g) で乾燥した後濃縮すると、80.6mgの油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 5%メタノール-酢酸エチル) によつて精製すると、3-テカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-4,8-インタ-*m*-フエニレンPGI₂ (51.3mg, 0.14 mmol) が73%の収率で得られた。この

構造は以下のデータより確認した。

IR(KBr法): 3475, 2950, 2915, 2860,

1619, 1588, 1485, 1453,

1368, 1290, 1223, 1190,

1160, 1084, 1063, 1023,

983, 940, 895, 865, 824,

781, 760, 721 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.88-0.97(6H, m),

1.15-1.69(7H, m), 2.02-2.11

(1H, m), 2.11-2.23(1H, 幅広い

s), 2.44-2.52(1H, m), 2.53-

2.59(1H, 幅広いs), 2.64-2.72

(1H, m), 2.83-2.91(1H, 幅広い

s), 3.47(1H, t, $J=8.30\text{Hz}$),

3.88-4.01(4H, m), 4.11-4.18

(2H, m), 5.16-5.22(1H, m),

5.57-5.67(2H, m), 6.74-6.85

(3H, m)

ユレン PGI_2 メチルエステル (192.8mg, 0.461 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (206.0mg, 0.553 mmol) を加えて溶かし、-15℃で攪拌している中に水素化ホウ素ナトリウム (663.4mg, 19.5 mmol) を加えて、2時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を加えて溶液を留去した後沈殿をハイフロスーパーセルでろ過し、そのろ液を酢酸エチル (20 ml \times 4) で抽出し、ついで酢酸エチル層を水 (20 ml) および飽和食塩水 (20 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製すると3-デカルダキシ-3-ヒドロキシメチル-16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニレン PGI_2 (160.4mg, 0.411 mmol) が89.1%の収率で得られた。この構造は以下の

MASS(m/e): 376 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5, \text{M}^+$) 376.2250

実測値 (M^+) 376.2265

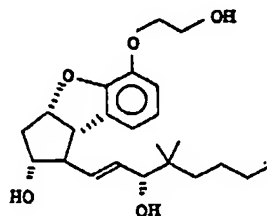
実施例151

3-デカルダキシ-3-ヒドロキシメチル-

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラ

ノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェニ

レン PGI_2 (351)



351

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テト

ラノール-4-オキサ-4, 8-インタ- α -フェ

データにより確認した。

m.p. 111.0~112.0℃ (酢酸エチルとn-ヘキサン

から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3480, 3350, 2955, 2930,

2870, 1620, 1590, 1487,

1460, 1410, 1380, 1360,

1284, 1193, 1163, 1098,

1068, 1031, 993, 943, 903,

873, 826, 783, 763, 728 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.80-1.10(9H, m),

1.10-1.40(6H, m), 1.80-2.38

(4H, broad m), 2.38-2.55

(1H, m), 2.60-2.72(1H, m),

3.40-3.53(1H, m), 3.78-4.00

(4H, m), 4.05-4.20(2H, m),

5.13-5.27(1H, m), 5.45-5.82

(2H, m), 6.68-6.84(3H, m)

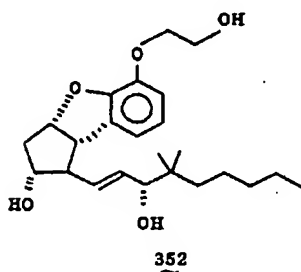
MASS(EI法, m/e): 390 (M^+)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{23}H_{34}O_5, M^+$) 390.2411実測値 (M^+) 390.2408

実施例 152

3-アカルガキシ-3-ヒドロキシメチル-
16, 16-ジメチル-20 α -ホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン
タ-m-フェニレンPGI₂ (352)



16, 16-ジメチル-20 α -ホモ-2, 5,
6, 7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-イン

タ-m-フェニレンPGI₂ (82.4 mg, 0.20 mmol) が89%の収率で得られた。これを酢酸エチル/シクロヘキサン (6:1) で再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p.: 117-117.5°C

IR(KBr法): 3475, 3350, 3048, 2947,

2920, 2855, 1618, 1585,

1483, 1452, 1424, 1405,

1378, 1355, 1280, 1224,

1190, 1161, 1090, 1061,

1024, 983, 940, 901, 865,

822, 778, 756, 721, 623 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.84-0.94 (3H, m),

0.87 (3H, s), 0.91 (3H, s),

1.13-1.40 (8H, m), 1.58-2.26

(3H, 幅広い s), 2.02-2.11 (1H,

m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.63-

タ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル (98.4

mg, 0.23 mmol) をメタノール (18 ml) に溶

かし、三塩化セリウム・7水和物 (101.8 mg,

0.27 mmol) を加えて溶かし、室温で攪拌して

いる中へ、水酸化ホウ素ナトリウム (271.0 mg,
6.4 mmol) を加えて、1時間15分間攪拌した。

反応混合物に水 (20 ml) を加えて、10分間攪

拌した後、セライトを用いて吸引ろ過し酢酸エチ

ル (100 ml) で洗い、ろ液を濃縮して、残渣を

酢酸エチル (15 ml \times 3) で抽出した。有機層を

合わせて水 (50 ml), 飽和食塩水 (50 ml) で

洗い、無水硫酸ナトリウム (20 g) で乾燥した

後濃縮すると、98.4 mgの油状物が得られた。こ

の油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲ

ル; 酢酸エチル) によつて精製すると、3-アカ

ルガキシ-3-ヒドロキシメチル-16, 16-

ジメチル-20 α -ホモ-2, 5, 6, 7-テ

トラノル-4-オキサ-4, 8-インタ-m-フェ

2.73 (1H, m), 3.43-3.56 (1H,

m), 3.83-3.99 (1H, m), 3.99-

4.02 (3H, m), 4.10-4.20 (2H,

m), 5.17-5.28 (1H, m), 5.48-

5.78 (2H, m), 6.72-6.93 (3H,

m)

MASS(EI法, m/e): 404 (M^+)

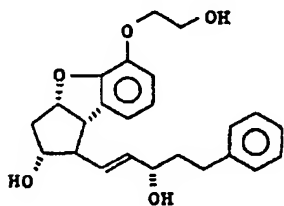
高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{36}O_5, M^+$) 404.2563実測値 (M^+) 404.2572

(以下余白)

実施例153

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-
17-フエニル-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
-m-フエニレンPGI₂ (353)



353

17-フエニル-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
-m-フエニレンPGI₂ メチルエステル(120
mg, 0.283 mmol)をメタノール(60 ml)に溶
かし、撹拌しながら三塩化セリウム・7水和物
(127 mg, 0.34 mmol)を加えて溶かした。

73.7%)。この構造は以下のデータにより確認
した。

m.p 144.6~146.0℃(再結晶溶媒：酢酸エ
ル/メタノール, 30/1)

IR (KBr法): 3470, 3030, 2930, 2870,
1620, 1590, 1485, 1450,
1290, 1220, 1190, 1160,
1090, 1070, 1030, 985,
970, 945, 900, 870, 830,
760, 725, 700 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.75-2.1 (3H, m),
2.38-2.5 (2H, m), 2.6-2.8 (4H,
m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.45 (1H,
t, J=8.5 Hz), 3.85-4.0 (3H, m),
4.1-4.25 (3H, m), 5.1-5.2 (1H,
m), 5.5-5.7 (2H, m), 6.7-6.85
(3H, m), 7.15-7.35 (5H, m)

MASS (EI法, m/e): 396 (M⁺)

この混合溶液に氷冷下で撹拌しながら、水素化ホ
ウ素ナトリウム(725 mg, 19.2 mmol)をゆ
つくり加え、そのまま30分間撹拌した。この反
応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40
ml)を加え、撹拌した。沈殿物を酢酸エチル(5
ml×7回)で洗い、母液を合せて濃縮した。濃縮
残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml
×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×
1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残渣
をメルク社のローパーカラム(シリカゲル:アセ
トニトリル/塩化メチレン, 5/1)で分離精製し
た後酢酸エチル(3 ml)とメタノール(0.1 ml)
で再結晶すると白色結晶の3-アカルギキシ-3
-ヒドロキシメチル-17-フエニル-2,5,
6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ
キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI₂が
得られた(収量82.6 mg, 0.21 mmol, 収率

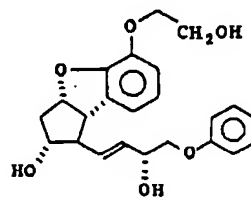
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₄H₂₈O₅, M⁺) 396.1937

実測値 (M⁺) 396.1946

実施例154

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16
-フエノキシ-2,5,6,7,17,18,19,
20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ
-m-フエニレンPGI₂ (354)



354

16-フエノキシ-2,5,6,7,17,18,
19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-
インタ-m-フエニレンPGI₂ メチルエステル
(42 mg, 0.99 mmol)をメタノール(20 ml)

に溶かし、攪拌しながら三塩化セリウム・7水和物(52.4mg, 0.14mmol)を加えて溶かした。この混合溶液に氷冷下で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム(49.4mg, 1.3mmol)をゆつくり加え、そのまま30分間攪拌した。この反応混合液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え、伊過した。沈殿物を酢酸エチル(5ml×5回)で洗い、伊液を合せて濃縮した。濃縮残渣に水(10ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル(2ml)とn-ヘキサン(0.5ml)で再結晶すると、白色結晶の3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量23.6mg, 0.062mmol)。

(1H, d, J=4.9Hz), 5.62(1H, dd, J=15.4, 5.9Hz), 5.82(1H, dd, J=15.4, 7.8Hz), 6.65(1H, t, J=7.6Hz), 6.70(1H, d, J=6.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.6Hz), 6.9-7.0(3H, m), 7.3(2H, t, J=7.6Hz)

MASS (EI法, m/e): 398 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値 (C ₂₃ H ₂₆ O ₆)	398.1730
実測値 (M ⁺)	398.1703

実施例155

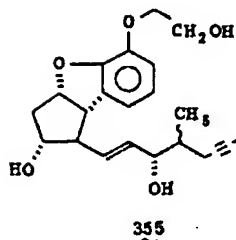
3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-16-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
(355)

収率82.4%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p 145.7~147.2℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン, 4/1)

IR (KBr法): 3470, 2920, 2870, 1615, 1590, 1480, 1450, 1280, 1240, 1185, 1085, 1030, 965, 940, 890, 870, 740, 720, 685 cm⁻¹

NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.6-1.8 (1H, m), 2.20 (1H, q, J=8.5 Hz), 2.4-2.6 (1H, m), 3.40 (1H, t, J=9.0 Hz), 3.68 (2H, q, J=5.2 Hz), 3.7-3.9 (1H, m), 3.90 (2H, d, J=5.9 Hz), 3.97 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.3-4.5 (1H, m), 4.7-4.9 (2H, m), 5.05 (1H, q, J=7.3 Hz), 5.18



16-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(124mg, 0.31mmol)をメタノール(30ml)に溶かし、攪拌しながら三塩化セリウム・7水和物(171mg, 0.46mmol)を加えて溶かした。この混合溶液に氷冷下で攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム(517mg, 15.1mmol)をゆつくり加え、そのまま30分間攪拌した。この反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)を加え、伊過した。沈殿物を酢酸エチル(5ml×5回)で洗い、伊液を合

せて濃縮した濃縮残渣に水(10 ml)を加え、酢酸エチル(60 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣をメルク社ローパーカラム(シリカゲル：酢酸エチル：アセトニトリル=1:1)で分離精製した後酢酸エチル(1.5 ml)とn-ヘキサン(1 ml)で再結晶すると、白色結晶の3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16-メチル-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂が得られた(収量8.2 mg, 0.167 mmol, 収率53.8%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 106.5~107.8℃(再結晶溶媒：酢酸エチル/n-ヘキサン, 3/2)。

IR(KBr法)：3470, 3370, 2960, 2920,

2870, 1620, 1585, 1480,

1450, 1380, 1290, 1185,

1160, 1085, 1065, 1020,

980, 890, 865, 820, 760,

720 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ)：1.01(3H, t, J=

7.1 Hz)；1.7-1.9(4H, m)；2.0-

2.2(2H, m)；2.2-2.6(4H, m)；

2.6-2.8(2H, m)；3.50(1H, t,

J=8.6 Hz)；3.8-4.0(3H, m)；4.0-

4.3(1H, m)；4.06(2H, t, J=

6.8 Hz)；5.1-5.3(1H, m)；5.5-

5.8(2H, m)；6.7-6.9(3H, m)

MASS(EI法, m/e)：372(M⁺)

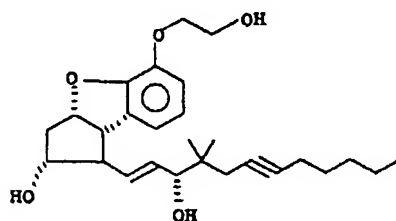
高分解能マスペクトル

計算値(C₂₂H₂₈O₅) 372.1934

実測値(M⁺) 372.1931

実施例156

3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-16,16-ジメチル-20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂(356)



356

16,16-ジメチル-20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂

メチルエステル(80.6 mg, 0.18 mmol)をメタノール(26 ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(66.13 mg, 0.18 mmol)を加えて溶かし、室温で攪拌している中へ水素化ホウ素ナトリウム(388.6 mg, 10.3 mmol)を加えて45分間攪拌した。反応混合物に水(20 ml)を加えて10分間攪拌した後、セライトを用いて吸着し、酢酸エチル(100 ml)で洗い、ろ液を濃縮して、残渣を酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25 g)で乾燥した後濃縮すると64.9 mgの油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：酢酸エチル)によつて精製すると、3-アカルギキシ-3-ヒドロキシメチル-20a,20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノール-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-イ

ンタ-*m*-フェニレンPGI₂ (62.1 mg, 0.15 mmol) が82%の収率で得られた。これを酢酸エチル/ *n*-ヘキサン (2:3) で再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

m.p.: 91.5-92°C

IR (KBr法): 3350, 2950, 2920, 2853, 1614, 1583, 1482, 1455, 1372, 1280, 1189, 1160, 1090, 1064, 1023, 999, 965, 943, 893, 869, 824, 760, 725, 696 cm⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.88-0.92 (3H, m); 0.98 (6H, s); 1.23-1.42 (4H, m); 1.47-1.55 (2H, m); 2.02-2.28 (5H, m); 2.34-2.39 (2H, 幅広い s); 2.45-2.54 (1H, m); 2.64-2.74 (2H, m); 3.48-

3.52 (1H, m); 3.89-4.01 (3H, m);

4.01-4.06 (1H, m); 4.12-4.17

(2H, m); 5.16-5.23 (1H, m);

5.65-5.73 (2H, m); 6.77-6.83

(3H, m)

MASS (EI法, m/e): 442 (M⁺)

高分辨能マスペクトル

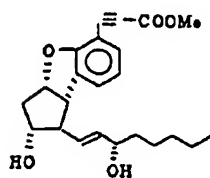
計算値 (C₂₂H₃₈O₃, M⁺) 442.2719

実測値 (M⁺) 442.2710

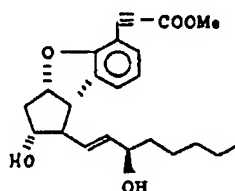
(以下余白)

実施例157

2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ メチルエステル (357) およびその15-エピ体 (358)



357



358

15-オキソ-2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニレンPGI₂ メチルエステル, 11-アセタート (1.3562 g, 3.20 mmol) をメタノール (20 ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (1.43 g, 3.84 mmol) を加えて溶

かし、氷冷下撹拌している中へ、水素化ホウ素ナトリウム (134.5 mg, 3.2 mmol) を加えて5分間撹拌した。反応混合物に水 (30 ml) を加えて、酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (80 ml)、飽和食塩水 (80 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (25 g) で乾燥した後、濃縮すると1.4321 gの油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン (10 ml × 2) で共沸した後、無水メタノール (15 ml) を加えて溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド (0.025 ml, 0.13 mmol) を加え、アルゴン気流下、室温で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 ml) を加えて濃縮した後、残渣に水 (15 ml) を加えて酢酸エチル (15 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (20 g) で乾燥した後、濃縮すると1.3026 gの油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シ

リカゲル；酢酸エチル／シクロヘキサン，3：1）
 によつて精製すると、始めに低極性の15-エビ
 -2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4
 -テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニ
 レンPGI₂メチルエステル(54.2.2^{mp}, 1.41
 mmol)が44%の収率で得られた。これを酢酸
 エチル／シクロヘキサン(3：1)から再結晶す
 ると、無色針状晶が得られた。続いて高極性の留
 分から2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4
 -テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニ
 ニレンPGI₂メチルエステル(49.0.1^{mp}, 1.27
 mmol)が40%の収率で得られた。これを酢酸エ
 チル／シクロヘキサン(2：1)から再結晶する
 と無色針状晶が得られた。これらの構造は以下の
 データより確認した。

2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4,
 -テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニ
 レンPGI₂メチルエステル

H_N), 7.33(1H, d, J=7.33Hz)

MASS(EI法, m/e): 384 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値(C₂₃H₂₈O₅, M⁺) 384.1972

実測値(M⁺) 384.1964

15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-3,
 3, 4, 4-⁽⁴⁾テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-
 -フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p.: 109-109.5℃

IR(KBr法): 3250, 2925, 2860, 2200,

1699, 1602, 1583, 1439,

1343, 1327, 1292, 1263,

1203, 1160, 1130, 1090,

1062, 1050, 1020, 992,

965, 948, 893, 866, 848,

830, 780, 739, 610 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.88-0.98(3H, m),

1.24-1.48(5H, m), 1.48-1.63

m.p.: 103.5-104℃

IR(KBr法): 3350, 2950, 2920, 2201,

1699, 1603, 1585, 1462,

1439, 1324, 1292, 1260,

1202, 1159, 1123, 1090,

1049, 1002, 980, 961,

939, 908, 863, 828, 790,

763, 741, 610 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.88-0.93(3H, m),

1.27-1.45(5H, m), 1.45-1.65

(3H, m), 1.57-1.87(1H, 幅広い

い), 2.05-2.12(2H, m), 2.41

-2.48(1H, m), 2.62-2.70(1H,

m), 3.83(3H, s), 3.93

-3.99(1H, m), 4.12-4.18(1H,

m), 5.17-5.30(1H, m), 5.58-

5.68(2H, m), 6.82(1H, t, J=

7.33Hz), 7.17(1H, d, J=7.33

(4H, m); 1.74-1.78(1H, 幅広い

s); 2.05-2.13(1H, m); 2.44-

2.52(1H, m); 2.62-2.68(1H,

m); 3.50(1H, t, J=8.3Hz);

3.83(3H, s); 3.95-4.03(1H,

m); 4.13-4.18(1H, m); 5.23-

5.29(1H, m); 5.62-5.71(2H,

m); 6.82(1H, t, J=7.33Hz);

7.20(1H, d, J=7.33Hz); 7.32

(1H, t, J=7.33Hz)

MASS(EI法, m/e): 384 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値(C₂₃H₂₈O₅, M⁺) 384.1972

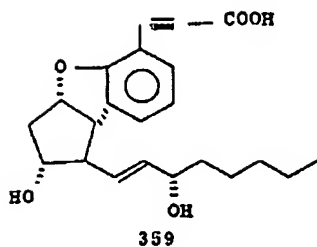
実測値(M⁺) 384.1973

実施例158

2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4

-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-*m*-フェニ

レンPGI₂ (359)



2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(224.0mg, 0.58 mmol)をメタノール(10ml)に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.9ml)を加え、アルゴン気流下、室温で一夜撹拌した。反応混合物に1規定塩酸(4ml)を加え、さらに水(30ml)を加えて酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(90ml)、飽和食塩水(90ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25g)で乾燥した後濃縮すると2, 5, 6, 7-テトラ

m); 5.17-5.23(1H, m); 5.53-5.63(2H, m); 6.80(1H, t, J=7.33Hz); 7.13(1H, d, J=7.33Hz); 7.29(1H, d, J=7.33Hz)

MASS(EI 法, m/e): 326 (M⁺-CO₂)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₁H₂₆O₃, M⁺-CO₂) 326.1881

実測値 (M⁺-CO₂) 326.1855

実施例159

15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂(360)

ノール-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂(214.1mg, 0.58 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 146.5-147℃

IR(KBr 法): 3330(3700-2200), 2910,

2860, 2201, 1720, 1660,

1602, 1585, 1463, 1436,

1345, 1310, 1255, 1197,

1088, 1068, 1050, 1030,

968, 939, 868, 846, 822,

786, 753, 740, 611cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.89-0.95(3H,

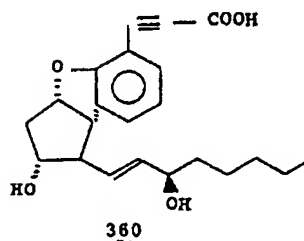
m); 1.29-1.67(8H, m);

2.01-2.08(1H, m); 2.32-2.40

(1H, m); 2.62-2.70(1H, m);

3.43(1H, t, J=8.3Hz); 3.83-

3.92(1H, m); 4.05-4.12(1H,



15-エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(221.2mg, 0.58 mmol)をメタノール(9ml)に溶かし、1規定水酸化ナトリウム(2.88ml)を加え、アルゴン気流下、室温で一夜撹拌した。反応混合物に1規定塩酸(4ml)を加え、さらに水(30ml)を加えて酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(90ml)、飽和食塩水(90ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25g)で乾燥した後、濃縮すると、15-エビ-2, 5,

特開昭 62-265279 (319)

6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラデ
ヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
(213.9mg, 0.58mmol)が単一生成物とし
て定量的に得られた。これを酢酸エチル/シクロ
ヘキサン(2:1)で再結晶すると無色針状晶が
得られた。

m.p.: 155-155.5°C

IR(KBr法): 3400(3700-2250), 2910,

2860, 2200, 1670, 1603,

1584, 1464, 1440, 1345,

1290, 1200, 1135, 1067,

1050, 1017, 960, 940,

918, 899, 869, 845, 783,

765, 735cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 0.87-0.95(3H,

m); 1.25-1.64(8H, m);

2.03-2.12(1H, m); 2.42-

2.50(1H, m); 2.55-2.65.

(1H, m); 3.49(1H, t, J=8.3
Hz); 3.92-3.99(1H, m); 4.09
-4.15(1H, m); 5.22-5.38(1H,
m); 5.63-5.74(2H, m); 6.80
(1H, t, J=7.33Hz); 7.22(1H,
d, J=7.33Hz); 7.28(1H, d,
J=7.33Hz)

MASS(EI法, m/e): 326(M⁺-CO₂)

高分解能マスペクトル

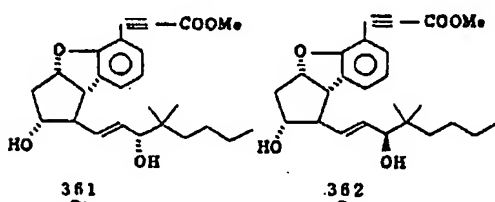
計算値(C₂₁H₂₄O₃, M⁺-CO₂) 326.1881

実測値(M⁺-CO₂) 326.1889

(以下余白)

実施例 160

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テト
ラノール-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4,
8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステ
ル(381)およびその18-エピ体(382)



16, 16-ジメチル-15-オキソ-2, 5,
6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラデ
ヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル, 11-アセテート(400.8mg,
0.945mmol)をメタノール(10ml)に溶か
し、三塩化セリウム・7水和物(352.1mg,
0.95mmol)を加えて溶かし、氷冷下撹拌して

いる中へ水酸化ホウ素ナトリウム(11.9mg,
0.28mmol)を加えて5分間撹拌した後、反応
混合物に水(15ml)を加え、酢酸エチル(15
ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50
ml), 飽和食塩水(50ml)で洗い、無水硫酸ナ
トリウム(20g)で乾燥した後、濃縮すると、
407.4mgの油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン(10ml×2)で共
沸した後、無水メタノール(10ml)を加えて溶
かし、5.22規定のナトリウムメトキシド
(0.0072ml, 0.038mmol)を加え、アル
ゴン気流下、室温で2時間撹拌した。反応混合物
に酢酸(0.01ml)を加えて、濃縮した後、残渣
に水(15ml)を加えて酢酸エチル(15ml×3)
で抽出した。有機層を合わせて水(50ml), 飽
和食塩水(50ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム
(25g)で乾燥した後、濃縮すると374.2mg
の油状物が得られた。この油状物をカラムクロマ

トグラフイー(シリカゲル; 酢酸エテル/シクロ
ヘキサン, 2:1)によつて精製すると、始めに
低極性の16, 16-ジメチル-15-エビ-2,
5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラ
ラアヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレン
PGI₂ メチルエステル(153.7mg, 0.40mmol)
が43%の収率で得られた。これを酢酸エテル/
シクロヘキサン(1:1)で再結晶すると無色針
状晶が得られた。続いて高極性の留分から16,
16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラノール-
3, 3, 4, 4-テトラアヒドロ-4, 8-インター-
m-フェニレンPGI₂ メチルエステル(169.9
mg, 0.44mmol)が47%の収率で得られた。
これを酢酸エテル/α-ヘキサン(1:2)で再
結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造
は以下のデータより確認した。

2.72(1H, m); 3.47(1H, t, J=
8.3Hz); 3.83(3H, s); 3.84-
3.88(1H, m); 3.93-3.99(1H, m);
5.22-5.28(1H, m); 5.60-5.73
(2H, m); 6.82(1H, t, J=7.32
Hz); 7.16(1H, d, J=7.32Hz);
7.32(1H, t, J=7.32Hz)

MASS (EI法, m/e): 412 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₅H₃₂O₅, M⁺) 412.2249

実測値(M⁺) 412.2230

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5,
6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラア
ヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル

m.p.: 106-107°C

IR(KBr法): 3470, 3360, 2950, 2920,
2880, 2855, 2201, 1683,

16, 16-ジメチル-2, 5, 6, 7-テトラ
ノール-3, 3, 4, 4-テトラアヒドロ-4, 8
-インター-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル
m.p.: 145.5-146.5°C

IR(KBr)法: 3390, 2951, 2930, 2860,
2210, 1718, 1602, 1588,
1463, 1440, 1408, 1359,
1334, 1293, 1266, 1247,
1200, 1100, 1070, 1045,
1038, 1002, 967, 946, 862,
837, 795, 762, 740, 680,
619cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 0.87(3H, s);
0.90(3H, s); 0.90-0.95(3H,
m); 1.17-1.36(6H, m); 1.74-
1.80(1H, 幅広いs); 2.03-2.10
(1H, m); 2.22-2.28(1H, 幅広い
s); 2.42-2.48(1H, m); 2.63-

1602, 1438, 1381, 1369,
1292, 1254, 1220, 1199,
1160, 1144, 1111, 1093,
1076, 1054, 1022, 1003,
990, 959, 940, 882, 864,
855, 829, 785, 766, 743,
735, 652, 611cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 0.87(3H, s);

0.91(3H, s); 0.89-0.93(3H,
m); 1.23-1.38(6H, s); 1.50-
1.52(1H, 幅広いs); 1.65-1.70
(1H, 幅広いs); 2.04-2.13(1H,
m); 2.47-2.53(1H, m); 2.63-
2.69(1H, m); 3.52(1H, t, J=
8.3Hz); 3.83(3H, s); 3.87-
3.92(1H, m); 3.94-4.02(1H,
m); 5.23-5.30(1H, m); 5.63-
5.78(2H, m); 6.82(1H, t, J=

7.33Hz); 7.21 (1H, d, J=7.33Hz); 実施例 161

7.32 (1H, t, J=7.33Hz)

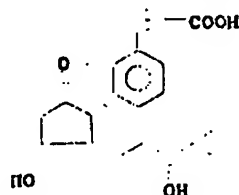
MASS (EI法, m/e): 412 (M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₅H₃₂O₅, M⁺) 412.2249実測値 (M⁺) 412.2263

(以下余白)

16, 16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7 - テ
 ラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4,
 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ (363)



363

16, 16 - ジメチル - 2, 5, 6, 7 - テ
 ラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4,
 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂ メチルエステ
 ル (118.7mp, 0.31 mmol) をメタノール
 (10 ml) におかし、1 規定水酸化ナトリウム水
 溶液 (0.91 ml) を加え、アルゴン気流下、室温
 で一夜撹拌した。反応混合物に 1 規定塩酸 (1 ml)

を加え、さらに水 (30 ml) を加えて、酢酸エチ
 ル (30 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて
 水 (100 ml)、飽和食塩水 (100 ml) で洗い、
 無水硫酸ナトリウム (25 g) で乾燥した後、減
 圧すると、16, 16 - ジメチル - 2, 5, 6,
 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒド
 ロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI₂
 (114.0mp, 0.31 mmol) が単一生成物として得
 られた。これをアセトン/α-ヘキサン (2:1)
 から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構
 造は以下のデータより確認した。

m.p.: 159.5 - 160 °C

IR (KBr法): 3400 (3700-2100), 2952,

2930, 2870, 2210, 1678,

1602, 1588, 1464, 1443,

1379, 1352, 1323, 1299,

1260, 1224, 1203, 1064,

1053, 1020, 993, 964, 921,

765, 741, 780, 733, 740,

605 cm⁻¹NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.86 (3H, s),

0.90 (3H, s), 0.89-0.95 (3H, m),

1.17-1.38 (6H, m), 1.97-2.06

(1H, m), 2.33-2.38 (1H, m),

2.63-2.71 (1H, m), 3.43 (1H, t,

J=8.3 Hz), 3.79 (1H, d, J=7.81

Hz), 3.82-3.90 (1H, m), 5.18

-5.23 (1H, m), 5.58 (1H, dd,

J=15.14, 8.3 Hz), 5.67 (1H, dd,

J=15.14, 7.81 Hz), 6.79 (1H, t,

J=7.33 Hz), 7.12 (1H, d, J=7.33

Hz), 7.31 (1H, d, J=7.33 Hz)

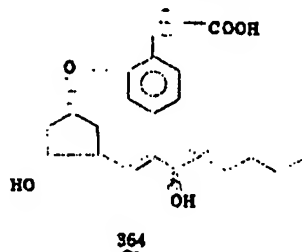
MASS (EI法, m/e): 354 (M⁺-CO₂)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₅H₃₀O₅, M⁺-CO₂) 354.2198実測値 (M⁺-CO₂) 354.2214

実施例 162

16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5,
6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラア
ヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
(364)



16, 16-ジメチル-15-エビ-2, 5,
6, 7-テトラノール-3, 3, 4, 4-テトラア
ヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレンPGI₂
メチルエステル (108.0mg, 0.28 mmol) をメ
タノール (10 ml) に溶かし、1規定水酸化ナト
リウム水溶液 (0.83 ml) を加え、アルゴン気流
下、室温で一晩攪拌した。反応混合物に1規定塩
酸 (1 ml) を加え、さらに水 (30 ml) を加えて

783, 750, 739, 600 cm⁻¹

NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.87 (3H, s), 0.90

(3H, s), 0.86-0.95 (3H, m),

1.20-1.38 (6H, m), 2.04-2.12

(1H, m), 2.46-2.52 (1H, m),

2.58-2.67 (1H, m), 3.50 (1H, t,

J=7.33 Hz), 3.86 (1H, d, J=4.89

Hz), 3.93-3.99 (1H, m), 5.18-

5.32 (1H, m), 5.65-5.78 (1H, m),

6.79 (1H, t, J=7.33 Hz), 7.20

(1H, d, J=7.33 Hz), 7.29 (1H, d,

J=7.33 Hz)

MASS (EI法, m/e): 354 (M⁺-CO₂)

高分解能マスマスペクトル

計算値 (C₂₃H₃₀O₃, M⁺-CO₂) 354.2198

実測値 (M⁺-CO₂) 354.2198

実施例 163

16-フェノキシ-2, 5, 6, 7, 17,

酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機層を
合わせて水 (100 ml) 飽和食塩水 (100 ml)
で洗い、無水硫酸ナトリウム (20 g) で乾燥し
た後、蒸留すると、16, 16-ジメチル-15-
エビ-2, 5, 6, 7-テトラノール-3, 3, 4,
4-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂ (104.1mg, 0.28 mmol) が単一生
成物として定量的に得られた。これをアセトン/
n-ヘキサン (10:1) から再結晶すると無色
針状晶が得られた。この構造は以下のデータより
確認した。

m.p.: 157-168℃

IR (KBr法): 3425 (3725-2100), 2950,

2925, 2870, 2210, 1679, 1468,

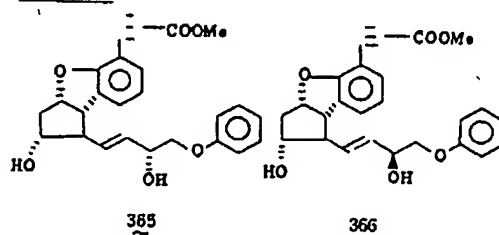
1440, 1381, 1342, 1290,

1260, 1221, 1203, 1100,

1045, 1012, 993, 963, 943,

889, 870, 851, 832, 812.

18, 19, 20-オクタノール-3, 3, 4, 4
-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニ
レンPGI₂ メチルエステル (365) 及びその 15-エ
ビ体 (366)



15-オキシ-16-フェノキシ-2, 5, 6,
7, 17, 18, 19, 20-オクタノール-3,
3, 4, 4-テトラアヒドロ-4, 8-インタ-m-
フェニレンPGI₂ メチルエステル、11-ア
セトート (84.0mg, 1.82 mmol) をメタノ
ール (50 ml) に溶かし、三塩化セリウム・7水和
物 (1.02g, 2.73 mmol) を加えて溶かし、氷
浴下攪拌している中に水酸化ホウ素ナトリウム

(103mg, 2.73 mmol)を加えて10分間攪拌した。この反応混合物へ炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を加え、メタノールを留去した。残渣に酢酸エチル(30ml)を加え、沈殿物を分別し、さらに酢酸エチル(20ml×3)で沈殿物を洗い、濃縮した。残渣に水(30ml)を加え、酢酸エチル(50ml×3)で抽出し、有機層をあわせて水(30ml)、飽和食塩水(30ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると835mgの油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン(10ml×2)で共沸した後無水メタノール(50ml)を加えて溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.10ml, 0.542 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸を加えて中和し、濃縮後残渣に水(15ml)を加え、酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層をあわせて水(30ml)、飽和食塩水(30ml)であ

らい、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると無色油状物が得られた。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：酢酸エチル/シクロヘキサン=2/1)で分離精製すると初めに低極性の16-フェノキシ-15-エビ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(254mg, 0.806 mmol)が33.2%の収率で得られた。続いて高極性の16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(210mg, 0.507 mmol)が27.9%の収率で得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

PGI₂メチルエステル

m.p. 160.3~161.0℃(酢酸エチルより再結晶)

IR(KBr法): 3450, 2990, 2950, 2930, 2890, 2870, 2215, 1720, 1600, 1585, 1495, 1470, 1440, 1370, 1350, 1320, 1295, 1240, 1200, 1155, 1085, 1040, 1005, 960, 940, 910, 865, 815, 790, 760, 740, 735, 685cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 2.09(1H, ddd, J=5.1, 8.3, 13.7Hz), 2.20(1H, d, J=4.4Hz), 2.48(1H, q, J=8.3Hz), 2.67(1H, dt, J=6.8, 13.7Hz), 2.71(1H, d, J=3.4Hz), 3.50(1H, t, J=8.3Hz), 3.83(3H, s), 3.92(1H, dd, J=7.6, 9.3Hz),

3.95-4.05(1H, m), 4.04(1H, dd, J=3.4, 9.3Hz), 4.55-4.63(1H, m), 5.25(1H, m), 5.71(1H, dd, J=6.1, 15.3Hz), 5.87(1H, dd, J=8.3, 15.3Hz), 6.79(1H, t, J=7.3Hz), 6.92(2H, dd, J=1.0, 8.8Hz), 6.99(1H, t, J=7.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.3Hz), 7.25-7.34(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 420(M⁺)

高分解能マスペクトル

計算値(C₂₅H₂₄O₄, M⁺) 420.1573

実測値(M⁺) 420.1596

16-フェノキシ-15-エビ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インター-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p. 154.7~155.4℃ (酢酸エチルより再結晶)

IR(KBr法): 3300, 2970, 2950, 2920,
2875, 2210, 1705, 1595,
1580, 1495, 1470, 1440,
1380, 1330, 1300, 1250,
1225, 1180, 1080, 1050,
1040, 1005, 990, 970, 945,
905, 885, 860, 850, 830,
795, 760, 755, 740, 690 cm^{-1}

NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.80(1H, d, $J=3.9$
Hz), 2.10(1H, ddd, $J=5.1$,
8.3, 13.7Hz), 2.51(1H, q, $J=$
8.3Hz), 2.54(1H, d, $J=3.9$ Hz),
2.67(1H, dt, $J=6.8$, 13.7Hz),
3.53(1H, t, $J=8.3$ Hz), 3.83
(3H, s), 3.92(1H, dd, $J=7.3$,
9.3Hz), 3.96-4.06(1H, m),
4.06(1H, dd, $J=3.6$, 9.3Hz),

4.56-4.64(1H, m), 5.27(1H,
m), 5.73(1H, dd, $J=5.4$, 15.6
Hz), 5.89(1H, dd, $J=8.3$, 15.6
Hz), 6.80(1H, t, $J=7.3$ Hz),
6.93(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00
(1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.21(1H,
d, $J=7.3$ Hz), 7.28-7.34(3H,
m)

MASS(EI法, m/e): 420

高分解能マススペクトル

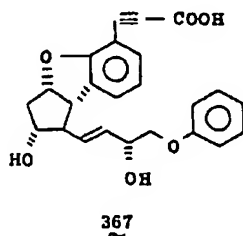
計算値($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_6$ M^+) 420.1573

実測値 420.1590

(以下余白)

実施例 164

16-フェノキシ-2, 5, 6, 7, 17,
18, 19, 20-オクタノル-3, 3, 4, 4-
テトラヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレ
ンPGI₂ (367)



16-フェノキシ-2, 5, 6, 7, 17,
18, 19, 20-オクタノル-3, 3, 4, 4-
テトラヒドロ-4, 8-インタ-m-フェニレ
ンPGI₂ メチルエステル(197.5mg, 0.470
mmol)をメタノール(50ml)に溶かし、1規定
の水酸化ナトリウム水溶液(2.3ml, 2.35mmol)
を加え、アルゴン気流下室温で一晩放置した。反

応混合物に1規定塩酸を加えてpH4とし、濃縮し、
残渣に水(10ml)を加え、酢酸エチル(20ml
×3)で抽出した。有機層を合わせた水(10ml)、
飽和食塩水(10ml)で洗い、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥した後濃縮すると16-フェノキシ-2,
5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノ
ル-3, 3, 4, 4-テトラヒドロ-4, 8-
インタ-m-フェニレンPGI₂ (177.3mg,
0.437mmol)が単一生成物として定量的に得ら
れた。この構造は以下のデータにより確認した。
m.p.=174.5~176.5℃(酢酸エチル/エタノ
ールより再結晶)

IR(KBr法): 3450, 3250, 2970, 2940,
2920, 2870, 2200, 1675,
1600, 1585, 1500, 1485,
1465, 1450, 1440, 1380,
1335, 1290, 1280, 1260,
1245, 1200, 1170, 1130,

1110, 1080, 1065, 1040,

1030, 1005, 975, 935, 870,

850, 795, 750, 740, 695 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃/DMSO-d₆, δ): 2.03 (1H, ddd,

J=4.7, 9.3, 14.4 Hz), 2.42 (1H,

q, J=8.3 Hz), 2.55-2.70 (1H,

幅広い s), 2.63 (1H, dt, J=7.3,

14.4 Hz), 3.48 (1H, t, J=8.3

Hz), 3.89-4.02 (4H, m), 4.52

(1H, q, J=6.1 Hz), 5.73 (1H,

dd, J=6.1, 15.1 Hz), 5.84 (1H,

dd, J=8.3, 15.1 Hz), 6.77 (1H,

t, J=7.3 Hz), 6.92-6.98 (3H,

m), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz),

7.25-7.33 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 362 (M⁺-CO₂)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₂₂O₄, M⁺-CO₂) 362.1518実測値 (M⁺-CO₂) 362.1547

mmol)を加え、アルゴン気流下室温で一晩放置した。反応混合物に1規定塩酸を加えてpH 4とし、濃縮し、残渣に水(10 ml)を加え、酢酸エチル(20 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮すると16-フェノキシ-15-エビ-2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-3, 3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂ (206.1 mg, 0.508 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p.=166.5~167.5℃(酢酸エチル/エタノールより再結晶)

IR(KBr法): 3500, 3340, 2970, 2920,

2880, 2210, 1685, 1595,

1580, 1490, 1465, 1435,

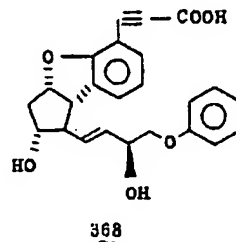
1330, 1290, 1260, 1230,

実施例165

16-フェノキシ-15-エビ-2, 5, 6,

7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-3,

3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インター-

m-フェニレンPGI₂ (368)

16-フェノキシ-15-エビ-2, 5, 6,

7, 17, 18, 19, 20-オクタノル-3,

3, 4, 4-テトラデヒドロ-4, 8-インター-

m-フェニレンPGI₂ メチルエステル(213.9 mg,

0.509 mmol)をメタノール(50 ml)に溶かし,

1規定水酸化ナトリウム水溶液(2.5 ml, 2.55

1200, 1170, 1150, 1125,

1085, 1035, 990, 970, 945,

900, 870, 845, 825, 780, 750,

735, 690 cm⁻¹NMR(400MHz, CDCl₃/DMSO-d₆, δ): 2.04 (1H,

ddd, J=5.1, 8.8, 13.7 Hz), 2.47

(1H, q, J=8.3 Hz), 2.56-2.65

(1H, m), 3.52 (1H, t, J=8.3 Hz),

3.93-4.04 (5H, m), 4.53 (1H,

q, J=5.3 Hz), 5.23 (1H, m),

5.75 (1H, dd, J=5.3, 15.4 Hz),

5.89 (1H, dd, J=8.3, 15.4 Hz),

6.77 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.92-

6.99 (3H, m), 7.22-7.31 (4H, m)

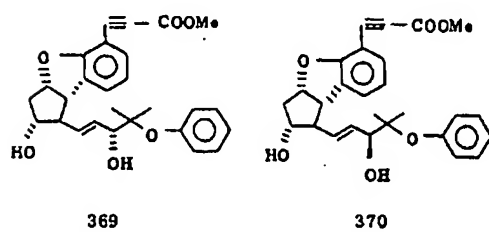
MASS (EI法, m/e): 362 (M⁺-CO₂)

高分解能マスペクトル

計算値 (C₂₃H₂₂O₄, M⁺-CO₂) 362.1518実測値 (M⁺-CO₂) 362.1505

実施例 168

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(369)およびその15-エピ体(370)



16-メチル-15-オキシ-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル, 11-アセテート(1.1207g, 2.30 mmol)をメタノール(40 ml)、THF(20 ml)の混合

液に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(856.9 mg, 2.30 mmol)を加えて溶かし、氷冷下撹拌している中へ水酸化ホウ素ナトリウム(48.3 mg, 1.15 mmol)を加えて5分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(20 ml)を加え、セライトを用いてろ過し、酢酸エチル(200 ml)で洗い、ろ液を濃縮した後残液を酢酸エチル(18 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(15 g)で乾燥した後濃縮すると1.23 gの油状物が得られた。

次にこの油状物をベンゼン(10 ml×2)で共沸した後無水メタノール(30 ml)を加えて溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.02 ml, 0.12 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で1時間撹拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml)を加え、濃縮した後残液に水(15 ml)を加えて酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合

わせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25 g)で乾燥した後濃縮すると1.0824 gの粗結晶が得られた。この粗結晶をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=2:1)によつて精製すると、始めに低極性の16-メチル-16-フェノキシ-15-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(354.6 mg, 0.79 mmol)が34%の収率で得られた。これをTHF/シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。続いて、高極性の留分から16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル(504.3 mg, 1.13 mmol)が49%の収率で得られた。これをTHF/

シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータより確認した。

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂メチルエステル

m.p.: 171-172°C

IR(KBr法): 3375, 2960, 2875, 2201,

1708, 1691, 1582, 1480,

1438, 1379, 1360, 1322,

1290, 1262, 1210, 1180,

1149, 1123, 1103, 1067,

1041, 1000, 963, 950, 938,

880, 863, 828, 780, 762, 736,

700, 622 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 1.24(3H, s), 1.26

(3H, s), 1.45-1.77(1H, 幅広い)

δ), 2.03-2.16 (1H, m), 2.47-
 2.55 (1H, m), 2.63-2.72 (1H,
 m), 2.91-3.12 (1H, 幅広い δ),
 3.49-3.56 (1H, m), 3.83 (3H,
 δ), 3.96-4.04 (1H, m), 4.20
 (1H, d, $J=6.34\text{Hz}$), 5.23-5.31
 (1H, m), 5.69-5.77 (1H, m),
 5.79-5.87 (1H, m), 6.81 (1H,
 δ , $J=7.32\text{Hz}$), 6.98 (2H, d,
 $J=7.32\text{Hz}$), 7.10-7.18 (2H,
 m), 7.25-7.36 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 417 (M^+-CH_3O)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{25}O_5, M^+-CH_3O$) 417.1699

実測値 (M^+-CH_3O) 417.1677

16-メチル-16-フェノキシ-15-エビ-
 2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-
 3,3,4,4-テトラヒドロ-4,8-イン
 タ- m -フェニレンPGI₂メチルエステル

$J=15.62, 5.86\text{Hz}$), 5.84 (1H,
 dd, $J=15.62, 8.3\text{Hz}$), 6.81
 (1H, t, $J=7.33\text{Hz}$), 7.00 (2H,
 d, $J=7.33\text{Hz}$), 7.11-7.15 (1H,
 m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.28-
 7.32 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 417 (M^+-CH_3O)

高分解能マスペクトル

計算値 ($C_{24}H_{25}O_5, M^+-CH_3O$) 417.1699

実測値 (M^+-CH_3O) 417.1724

実施例167

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,
 7,18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,
 4-テトラヒドロ-4,8-インタ- m -フェ
 ニレンPGI₂ (371)

m.p.: 179-180°C

IR (KBr法): 3375, 2960, 2851, 2201,

1702, 1582, 1481, 1464,

1439, 1379, 1352, 1330,

1293, 1250, 1202, 1179,

1123, 1100, 1070, 1043,

1037, 999, 974, 953, 937,

908, 877, 863, 823, 779,

764, 741, 701, 624, 611 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3, δ): 1.24 (3H, δ), 1.25

(3H, δ), 1.52-1.79 (1H, 幅広い δ),

2.06-2.15 (1H, m),

2.51-2.56 (1H, m), 2.62-2.71

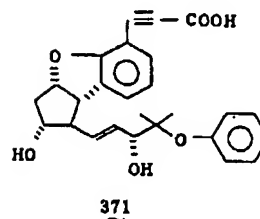
(1H, m), 2.88-2.95 (1H, 幅広い δ),

3.55 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$),

3.83 (3H, δ), 3.97-4.05 (1H,

m), 4.20-4.23 (1H, m), 5.24-

5.31 (1H, m), 5.74 (1H, dd,



16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,
 7,18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,
 4-テトラヒドロ-4,8-インタ- m -フェ
 ニレンPGI₂メチルエステル (116mg, 0.26
 mmol) をメタノール (10 ml) に溶かし、1規定
 水酸化ナトリウム水溶液 (0.78 ml) を加え、アル
 ギン流下装置で一夜撹拌した。反応混合物に
 1規定塩酸 (0.85 ml) を加え、さらに水 (15
 ml) を加えて酢酸エチル (15 ml \times 3) で抽出し
 た。有機層を合わせて水 (50 ml)、飽和食塩水
 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (20 g)

で乾燥した後濃縮すると、16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (112.4 mg, 0.26 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。これをTHF/シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 176-177°C

IR(KBr法): 3325(3650-2200), 2960, 2865, 2201, 1672, 1583, 1481, 1438, 1408, 1379, 1362, 1295, 1264, 1224, 1203, 1152, 1123, 1094, 1064, 1033, 993, 970, 958, 910, 881, 869, 824, 783, 757, 739, 701, 668, 615 cm⁻¹

NMR(400 MHz, CDCl₃, δ): 1.25(3H, s), 1.27

(3H, s), 2.03-2.12(1H, m), 2.49-2.52(1H, m), 2.58-2.69(1H, m), 3.50(1H, t, J=8.3 Hz), 3.93-4.00(1H, m), 4.19(1H, d, J=5.86 Hz), 4.47-5.10(3H, 複合 s), 5.21-5.28(1H, m), 5.72-5.85(2H, m), 6.79(1H, t, J=7.32 Hz), 7.00(2H, d, J=7.33 Hz), 7.08-7.17(2H, m), 7.25-7.33(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 390 (M⁺-CO₂)

高分解能マスペクトル

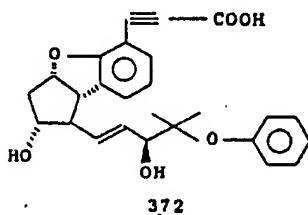
計算値 (C₂₃H₂₆O₄, M⁺-CO₂) 390.1831

実測値 (M⁺-CO₂) 390.1826

(以下余白)

実施例168

16-メチル-16-フェノキシ-15-エビ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (372)



16-メチル-16-フェノキシ-15-エビ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ メチルエステル (115.2 mg, 0.26 mmol) をメタノール (10 ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.78 ml) を加え、アルゴン気流下、室温

で一夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸 (0.85 ml) を加え、さらに水 (15 ml) を加えて酢酸エチル (15 ml × 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (50 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム (20 g) で乾燥した後濃縮すると、16-メチル-16-フェノキシ-15-エビ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂ (112.2 mg, 0.26 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。これをTHF/シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 156-158°C

IR(KBr法): 3230(3650-2300), 2960, 2920, 2200, 1680, 1585, 1482, 1438, 1360, 1254, 1197, 1154, 1131, 1079,

1038, 1019, 964, 940, 871,

843, 823, 781, 752, 734,

715, 695, 611 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 1.24(3H, s), 1.26

(3H, s), 2.04-2.14(1H, m),

2.51-2.56(1H, m), 2.58-2.65

(1H, m), 3.54(1H, t, $J=8.3$ Hz), 3.95-4.02(1H, m), 4.20(1H, d, $J=5.86\text{Hz}$), 4.3-4.9

(3H, 幅広い s), 5.18-5.32(1H,

m), 5.76(1H, dd, $J=15.62$,5.86 Hz), 5.85(1H, dd, $J=$ 15.62, 8.30 Hz), 6.79(1H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=$ 7.32 Hz), 7.08-7.15(1H, m),

7.18-7.23(1H, m), 7.25-7.34

(3H, m)

MASS(EI法, m/e): 390 ($M^+-\text{CO}_2$)

ン PGI_2 メチルエステル (5.8mg, 0.161mmol) を入れ、無水トルエン (3ml) を加え、攪拌して懸濁液にした。-20℃に冷却して1.5規定水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (1.5ml) を加え、同温度で30分間攪拌後、0℃まで温度を上げて20分間攪拌した。反応液は透明となつた。飽和塩化アンモニウム液を加えて10分間攪拌すると反応液は懸濁液となつた。1規定塩酸水溶液を液が透明となるまで加え、酢酸エチルで3回抽出を行ない、抽出液を中性となるまで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去し、黄色油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (メルク社, ローバーカラムBタイプ, 酢酸エチル) で精製し、3-デカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インタ- m -フェニレン PGI_2 (52.7mg, 0.148mmol) を収率98%で得

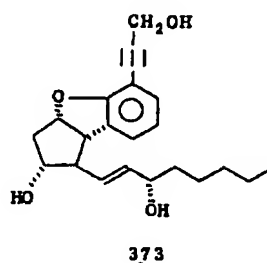
高分解能マスペクトル

計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4, M^+-\text{CO}_2$) 390.1831実測値 ($M^+-\text{CO}_2$) 390.1854

実施例169

3-デカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-

2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4-

テトラアヒドロ-4,8-インタ- m -フェニレンン PGI_2 (373)

アルゴンガスで置換した25mlのフラスコへ

2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4-

テトラアヒドロ-4,8-インタ- m -フェニレン

た。これを n -ヘキササン/酢酸エチルで結晶化させて白色結晶を得た。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 115~116℃

IR(KBr法): 3420, 3370, 2960, 2930,

2860, 2240, 1570, 1478,

1423, 1370, 1355, 1330,

1315, 1280, 1270, 1200,

1170, 1143, 1090, 1073,

1060, 995, 979, 960, 910,

880, 865, 835, 785, 765,

735 cm^{-1} NMR(400MHz, CDCl_3 , δ): 0.89-0.93(3H,

m), 1.32-1.45(6H, m), 1.49

-1.59(4H, m), 1.88(1H, 幅広い s),

2.03-2.10(1H, m),

2.41-2.71(1H, m), 3.05(1H,

幅広い s), 3.64(1H, t, $J=$

8.54 Hz), 3.92-3.98 (1H, m),
4.14 (1H, q, J=6.1 Hz), 4.52
(2H, s), 5.19-5.24 (1H, m),
5.58-5.68 (2H, m), 6.79 (1H,
t, J=7.63 Hz), 7.06 (1H, d,
J=7.32 Hz), 7.20-7.22 (1H,
m)

MASS(EI法, m/e): 356 (M⁺)

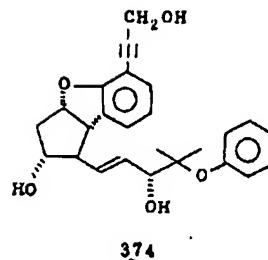
高分解能マススペクトル

計算値 (C₂₂H₂₈O₄, M⁺) 356.1987

実測値 (M⁺) 356.2013

実施例 170

3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメチル-
16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,
7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,
4-テトラヒドロ-4,8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂ (374)



アルゴンガスで置換した25mlのフラスコへ
16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,
7,18,19,20-ヘプタノール-3,3,4,
4-テトラヒドロ-4,8-インタ-m-フェ
ニレンPGI₂ メチルエステル (54mg, 0.120
mmol) を入れ、無水トルエン (3ml) を加え、
撹拌して懸濁液とした。-22℃に冷却して1.5
規定水素化ノイソブチルアルミニウム-トルエン
溶液を0.48ml加えて同温度で30分間、次いで
温度を0℃まで上げて20分間撹拌した。液は透
明となつた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え

蜜酒で5分間撹拌、液は懸濁液となつた。1規定
塩酸水溶液を液が透明となるまで加え、酢酸エチ
ルで3回抽出し、抽出液を中性となるまで飽和食
塩水で洗浄し、酢酸エチルを減圧留去して黄色油
状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー
(メルク社、ローパーカラムBタイプ、シクロヘ
キサン：酢酸エチル=1:4) で精製し、3-ア
カルボキシ-3-ヒドロキシメチル-16-メチ
ル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,
19,20-ヘプタノール-3,3,4,4-テト
ラヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI₂
(45.1mg, 0.108mmol) を収率90%で得
た。これをn-ヘキサン/酢酸エチルで再結晶す
ると白色結晶が得られた。この構造は以下のデー
タより確認した。

m.p. 146~147℃

IR(KBr法): 3360, 3070, 2998, 2980,
2945, 2915, 2230, 1592,

1488, 1479, 1442, 1400,
1382, 1365, 1350, 1330,
1325, 1310, 1298, 1270,
1257, 1238, 1220, 1203,
1185, 1163, 1135, 1120,
1095, 1082, 1077, 1050,
1025, 999, 962, 950, 942,
915, 890, 872, 860, 837,
815, 783, 760, 743, 710,
703 cm⁻¹

NMR(400MHz, CDCl₃, δ): 1.24 (3H, s),

1.26 (3H, s), 1.90 (1H, 幅広い
s), 2.05-2.13 (1H, m), 2.31
(1H, 幅広いs), 2.47-2.53 (1H,
m), 2.64-2.70 (1H, m), 3.06
(1H, 幅広いs), 3.48-3.52
(1H, m), 3.96-4.01 (1H,
m), 4.19-4.21 (1H, m).

4.52 (2H, s), 5.19-5.25 (1H, m), 5.69-5.86 (2H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.05-7.06 (2H, m), 7.11-7.31 (4H, m)

MASS (EI法, m/e) : 420 (M⁺)

高分解能マススペクトル

計算値 (C₂₆H₂₆O₅, M⁺) 420.1936

実験値 (M⁺) 420.1914

(以下余白)

実施例171

胃粘膜保護作用 (Cytoprotection)

A. Robert (Gastroenterology, 77(3), 443 (1979)) の方法に準じ、化合物経口投与後30分に0.2N NaOHを経口投与し、1時間後動物をクロロホルム麻酔により殺し胃を剥出し5%ホルマリン液で固定後、大腸に沿って開き胃体部に生じた出血斑の長さを測定合計し潰瘍指数とする。対照群の指数を100多としたとき、潰瘍指数を50多に減少させる化合物の用量をED₅₀値として表わす。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表1にまとめて示す。

表1 胃粘膜保護作用

化 合 物	ED ₅₀ (μg/kg)
156	11.3
164	9.6
168	30.5

化 合 物	ED ₅₀ (μg/kg)
172	4.6
176	4.1
180	2.9
184	2.3
188	2.8
192	3.9
196	150
200	3.6
208	0.92
210	109
218	0.27
230	9.74
234	12.4
238	4.9
241	8.17
244	8.52
248	31.1

化 合 物	ED ₅₀ (μg/kg)
252	6.5
256	3.2
260	51.4
263	13.7
266	31.2
270	25.5
274	9.6
278	3.1
281	2.4
285	3.5
289	4.0
301	38.5
305	13.1
309	7.47
313	21.1
317	0.49
321	0.5
371	27.9

実施例172

幽門結紮法による胃酸分泌抑制作用

Shay 法 (Gastroenterology, 5, 43 (1945)) に準じ、エーナル麻酔下にラットの腹部を正中切開し幽門部を糸で結紮する。同時に十二指腸内に化合物を注射し、閉じる。5時間後に再び開腹し食道を結紮後胃全割を行ない、大腸に切り込みを入れ内容物を目盛付遠心管に移す。3000 rpm で10分間遠心後胃液量を読み、上清の一部をとりpHスタット(ラジオメーター社)でpH7まで0.1 NNaOHを用いて滴定する。胃液量を m 、酸濃度を mEq/m で表わし1群5例の平均を対照群の量と比べその50%まで抑制する用量を ED_{50} 値として計算した。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表2にまとめて示す。

表2 胃酸分泌抑制作用 (Shay 法)

化合物	ED_{50} (mg/kg)	
	酸 度	胃 液 量
156	2.33	0.33
160	0.45	0.097
164	0.89	1.34
180	1.78	0.51
208	0.27	0.14
213	0.23	0.087
230	0.88	0.33
234	0.88	0.086
241	2.8	1.8
244	> 10	3.5
256	0.11	0.044
260	4.5	5.2
263	1.3	0.58
274	0.88	0.26
278	1.1	0.63

化合物	ED_{50} (mg/kg)	
	酸 度	胃 液 量
281	0.5	0.46
285	1.2	0.88
289	0.97	0.43
309	2.01	0.805
313	0.31	0.42
321	0.32	0.12
371	4.6	> 10

実施例173

胃酸分泌抑制作用

雄性SDラットをウレタン麻酔下に開腹し、前胃部につくつた孔から2重カニューレを挿入し胃内を生理食塩水で灌流し、流出する胃酸をpHメーターでモニターする(M. Ghosh, H. Sehlid, Br. J. Pharmacol., 13, 54 (1958))。胃酸分泌は0.05 μ g/kg/min でペンタガストリン持続注入

により刺激しpHが約4.0に安定した時に化合物を大腸静脈から注入し、胃酸分泌抑制によりpHが上昇しはじめてから回復するまでの曲線がかこむ面積を指標に胃酸分泌抑制効果を測定する。 PGE_2 の値を1としたときの効力比を PGE_2 比で表わし効力を比較する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表3にまとめて示す。

表3 胃酸分泌抑制作用

化合物	相対効力比 ($PGE_2=1$)
PGE_2	1
156	39
160	13
164	12
168	3.5
172	19
176	48

表3 つづき

化 合 物	相対効力比 (PGE ₂ -1)
180	72
184	85
188	23
192	0.7
200	3.0
208	45
210	13
213	41
230	1.4
234	4.1
238	11
241	2.1
244	3.9
248	13
252	13
256	7.8
260	13

表3 つづき

化 合 物	相対効力比 (PGE ₂ -1)
263	42
266	7.2
270	16
274	12
278	8.9
281	10
285	4.1
289	17
293	4.8
297	75
301	16
305	9.9
309	33
313	53
317	62
321	41
371	8

実施例174

血小板凝集抑制作用

ヒト肘正中静脈より採血した血液を800 rpmで10分間遠心し上層を多血小板血漿 (PRP) として採取する。PRPを小試験管に分注しアデノシン-2-リン酸 (ADP) を添加 (最終濃度10 μM) して血小板凝集を誘発させ、その大きさを血小板凝集測定装置 (理化電機、東京) により濁度の変化として測定する。化合物はADP添加の1分前に加え、凝集を50%抑制する濃度をIC₅₀ 値として計算する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表4にまとめて示す。

(以下余白)

表4 血小板凝集抑制作用

化 合 物	IC ₅₀ (μg/ml)
156	0.56
160	0.41
164	1.35
168	1.54
172	2.1
184	24
188	6.9
192	8
200	0.37
208	0.47
210	30
213	0.075
218	0.18
230	0.19
234	0.26
238	0.24
241	12

表4 つづき

化 合 物	IC ₅₀ (mg/kg)
244	28
256	0.088
260	3.5
263	3.4
266	2.3
270	1.6
274	1.35
278	0.79
281	0.82
285	0.23
289	0.74
297	13
305	90
309	72
321	0.33

実施例175

血圧降下作用

ウイスター系雄性ラットをクロロコース麻酔下に頸動脈にカテーテルを留置する。カテーテルは圧トランスデューサを介してポリグラフに接続し頸動脈圧を測定する。化合物は大腸動脈に接続したカテーテルから注射する。血圧降下の用量反応曲線から25mmHg下降する用量をED₂₅値とし、効力を比較する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表5にまとめて示す。

表5 血圧降下作用

化 合 物	ED ₂₅ (μg/kg)
156	0.48
160	0.23
168	0.49
172	0.72

表5 つづき

化 合 物	ED ₂₅ (μg/kg)
176	0.69
180	0.69
184	0.5
188	1.5
192	0.59
200	0.16
208	0.074
210	0.89
213	0.023
218	0.045
230	0.094
234	0.34
238	0.14
241	0.083
244	0.47
248	11.0
252	5.6
256	0.1

表5 つづき

化 合 物	ED ₂₅ (μg/kg)
260	0.98
263	0.23
266	0.32
270	0.12
274	0.053
278	0.11
281	0.14
285	0.055
289	0.084
293	46
297	0.34
301	0.36
305	0.55
309	0.3
313	2.1
317	1.3
321	0.22
371	2.4

実施例176

抗高脂血症作用

体重約200gの雄性Wistar系ラット(1群
n=5)を終夜絶食して使用する。6.25%
Triton WR-1339 生理食塩水溶液を体重100g
あたり0.36ml、尾静脈より注射して高脂血症を
作成した。薬物(0.3mg/kg×2)はTriton静
注後3時間後及び7時間後に経口投与した。対照
群には蒸留水を薬物投与群と同様に投与した。
Triton投与24時間後に採血し、血漿総コレス
テロール(TC)、総脂質(TG)およびHDLコレス
テロール(HDL-C)を測定した。

本発明の化合物の投与により有意にTC、TGの
レベルが減少した。又HDL-Cは変化しないか上昇
するという有用な薬理効果が認められた。結果を
表6に示す。

表 6 抗高脂血症作用

化合物	測定項目	TC (S.D.)	TG (S.D.)	HDL-C (S.D.)
蒸留水(対照)		267(43)	732(347)	28(11)
208		104(94)**	132(35)**	46(4)**
321		109(14.5)**	141(31)**	50(6)**
313		153(45)**	205(101)*	42(13)
256		92(15)**	116(32)**	39(6)
234		164(45)**	363(226)	34(12)
317		168(35)**	277(110)*	39(12)

S.D. standard deviation 標準偏差

** P<0.05

* P<0.1

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

// A 61 K 31/557

識別記号

庁内整理番号

 ABN
 ABR
 ACB
 ACJ
 ACV
 AEL
 101

C 07 D 493/04

A-8615-4C

優先権主張

②昭61(1986)1月24日③日本(JP)④特願 昭61-13418

②昭61(1986)1月24日③日本(JP)④特願 昭61-13419